UNIVERSITE DE STRASBOURG — FACULTE DE PHARMACIE

Année 1938 — 1939 N° 212

ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE DES ANESTHÉSIQUES LOCAUX

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Janvier 1939
à la FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE
(Mention PHARMACIE)

par

DOSS ABD EL-MALAK - DOSS KIDWANY
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse:

MM. Ch. Lapp, *Professeur, Président*
A. Sartory, *Professeur* } *Juges*
P. Cordier, *Professeur* }

IMPRIMERIE „HORO" STRASBOURG
S. à r. l.
10, Rue du Faisan
1939.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548002_0032

UNIVERSITE DE STRASBOURG — FACULTE DE PHARMACIE

Année 1938 — 1939 N° 212

ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE DES ANESTHÉSIQUES LOCAUX

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Janvier 1939
à la FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE
(Mention PHARMACIE)

par

DOSS ABD EL-MALAK - DOSS KIDWANY
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse :

MM. CH. LAPP, *Professeur, Président*
A. SARTORY, *Professeur* | *Juges*
P. CORDIER, *Professeur* |

IMPRIMERIE „HORO" STRASBOURG
S. à r. l.
10, Rue du Faisan
1939.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✿, C. ❁
VOLMAR, *Assesseur*, I. ✿
PIPERAUD, *Secrétaire*, I. ✿, ⚷, ⚸

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

PROFESSEURS

MM. A. SARTORY, C. ✻, I. ✿, C. ❁ Bactériologie
LAVIALLE, ✻, I. ✿, ❁ .... Botanique
VOLMAR, I. ✿ ..... Chimie organique
GUILLAUME, ✻, ⚷, I. ✿, ❁ Pharmacie galénique
LAPP, I. ✿ ..... Chimie analytique
CORDIER, ✿ ..... Pharmacie chimique
R. SARTORY, ✿, ❁ ..... Matière médicale

MAITRE DE CONFERENCE

M. DUQUENOIS ..... Toxicologie

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✿, ❁

COURS COMPLEMENTAIRES

MM. A. SARTORY ..... Hygiène
LAVIALLE ..... Hydrologie
VOLMAR ..... Chimie minérale
GUILLAUME ..... Zoologie
LAPP ..... Physique
EISENMANN ..... Législation et Déontologie
CORDIER ..... Chimie biologique
R. SARTORY ..... Cryptogamie

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. COLLARD, I. ✿, ⚷ ..... Chimie pharmaceutique
Me LALLEMAND, ✿ ..... Chimie et Physique
MEYER, ✿ ..... Bactériologie et Parasitologie
JÆGER ..... Histoire naturelle

A mon Maître et Président du Jury de ma Thèse:

M. Ch. LAPP,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

Témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MES JUGES:

M. A. SARTORY, Doyen,

M. P. CORDIER, Professeur,

Hommage de profonde gratitude.

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde et sincère reconnaissance.

A MES AMIS

En souvenir des bonnes années passées ensemble à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

INTRODUCTION

L'étude des spectres d'absorption de la lumière ultra-violette date de la fin du siècle dernier. Les premiers travaux ont été effectués par MASCART, SORET, STOKES, GLADSTONE etc...

Ils sont poursuivis aujourd'hui dans un grand nombre de laboratoires: Madame RAMART-LUCAS, BRUSTIER, VLÈS en France, VICTOR HENRI, ERRERA en Belgique; BAILLY, STEWART, HARTLEY, LEWIS en Angleterre, etc., sont spécialisés dans ce genre de recherches.

C'est dire que le nombre des mémoires écrits sur l'absorption ultra-violette des substances organiques est très grand et qu'il nous est impossible d'introduire ici-même un simple résumé.

On se reportera pour les études générales aux traités spéciaux, et en particulier au Chapitre rédigé par Madame RAMART-LUCAS dans le Tome II du Traité de Chimie Organique de GRIGNARD. Une riche bibliographie accompagne cet article.

Nous avons fait porter nos recherches sur les anesthésiques locaux dont les caractères chimiques et dont l'effet physiologique ont été étudiés très à fond. Or, une toute petite modification de la structure chimique de ces anesthésiques entraîne d'assez profondes modifications dans les propriétés physiologiques. Nous avons pensé que la finesse de l'investigation dans

le domaine de la spectrographie ultra-violette pourrait permettre d'établir des rapprochements intéressants entre les modifications très délicates de la structure chimique et les variations concomittantes de l'activité physiologique.

Les anesthésiques locaux au point de vue de leur structure chimique sont un éclatant succès des théories appliquées à la physiologie et mises en jeu par de brillants chimistes, Willstætter, Harries, Fourneau. En appliquant les méthodes chimiques de l'analyse et de la synthèse et en suivant de très près les rapports entre la structure et l'action anesthésique, ces auteurs ont pu démontrer la nécessité de la présence dans la molécule de fonctions chimiques bien définies.

Pour qu'une substance ait une action pharmacodynamique, il faut qu'elle soit *un éther*, l'éther étant en général moins toxique que ses constituants. La fonction analgésique exige la présence d'*un amino-alcool éthérifié*. La molécule doit dans son ensemble être lourde et comporter au moins *un noyau benzénique*; à ce noyau doivent donc être associées: une fonction aminée, une fonction alcool éthérifiée, une fonction acide éthérifiée.

L'action pharmacodynamique de cet ensemble est relativement simple dans le cas qui nous occupe des anesthésiques locaux, cette action physiologique étant bien définie et localisée au niveau des extrémités des nerfs sensitifs.

Les travaux des chimistes qui ont étudié et créé par la synthèse un grand nombre d'anesthésiques locaux ont démontré que cette action pharmacodynamique dépend de la forme des fonctions ajoutées aux noyaux et de la place de ces fonctions.

L'absorption ultra-violette possède une sensibilité comparable et la forme des fonctions, leur place relative

dans la molécule influe aussi sur l'absorption ultra-violette de tout l'ensemble.

Nous nous sommes proposé d'étudier d'une manière assez approfondie les spectres d'absorption des principaux anesthésiques locaux et de rechercher les variations de l'absorption ultra-violette quand de petites modifications chimiques différencient leurs molécules. Le problème a déjà été abordé par deux auteurs américains: Riegel et Buchwald (1). Ils ont étudié avec un spectroscope de Hilger à secteurs un certain nombre d'anesthésiques locaux ou de substances voisines; retenons parmi les courbes publiées dans leur mémoire celles de: la *benzine* dans l'eau, l'*acide benzoïque*, l'*acide paraaminobenzoïque*, la *stovaïne*, la *butésine*, la *propésine*. Les courbes présentent en général une bande d'absorption comprise entre 250 et 300 m μ. Elles ne fournissent aucun détail qui permette une analyse détaillée en rapport avec les constitutions chimiques.

D'autres auteurs ont effectué des études assez poussées, mais ne portant que sur quelques substances, ce sont: pour l'*acide benzoïque* Dietzel et Steeger (2), Képiankalt et Marchlewski (3); pour la *benzoylecgonine:* Dietzel et Steeger (4) et Fischer (5); pour la *cocaïne:* Gompel et Victor Henri (6), Castille (7), Fischer (8), Castille et Ruppol (9), Brustier (10), Riegel et Buchwald (1), Vlès et Ruppol (11), Lainé (12).

On voit que si la cocaïne a fait l'objet d'observations nombreuses et poussées et si la structure fine des bandes d'absorption a été bien observée, cette étude n'a pas été étendue à l'ensemble des anesthésiques locaux.

Nous nous sommes inspiré des travaux les plus détaillés de Vlès et Ruppol sur la cocaïne pour étudier de la même manière la benzoylecgonine.

Nous n'avons pas pu étendre ces considérations à la dizaine de corps qui font l'objet de la présente étude, faute de temps, mais nous avons effectué comme le firent Riegel et Buchwald une étude d'ensemble des spectres d'absorption en nous attachant surtout à perfectionner cette étude du côté de la structure fine dans les bandes d'absorption.

Notre étude se divise en sept parties.

Dans le premier chapitre nous exposons des généralités concernant les caractères chimiques des anesthésiques locaux que nous étudions, puis les absorptions ultra-violettes propres à chacune des fonctions chimiques qu'ils contiennent.

Dans le deuxième chapitre nous donnons des détails sur notre méthode expérimentale.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude détaillée de la benzoylecgonine et la comparaison avec la cocaïne.

Dans les quatrième, cinquième et sixième chapitres nous étudions trois familles d'anesthésiques locaux, enfin dans le dernier chapitre nous résumons nos observations et nous cherchons à établir des rapports avec l'étude du pouvoir rotatoire effectuée il y a quelques années dans notre laboratoire par Monsieur A. Lévy (13) et des rapports également avec l'action anesthésique locale.

★

Chapitre Premier.

Classification des Matières

Les fonctions chimiques des anesthésiques locaux ont été très étudiées et leurs rôles ont fait l'objet de nombreux et très savants mémoires. Cette étude étant d'ailleurs classique (14), nous nous contenterons d'énumérer brièvement les substances que nous avons étudiées, classées dans l'ordre de la multiplicité des fonctions introduites sur le noyau benzénique.

La cocaïne, la benzoyl-ecgonine et l'ecgonine ont tout d'abord fait l'objet d'une étude spéciale, voici la formule chimique de ces substances et leurs poids moléculaires:

Cocaïne	$= C^{17}H^{21}NO^4$	$M = 303$
Benzoylecgonine	$= C^{16}H^{19}NO^4$	$M = 289$
Ecgonine	$= C^9H^{15}NO^3$	$M = 185$

A partir de l'acide benzoïque:
la stovaïne: $C^{14}H^{21}NO^2$ (272) et l'alypine: $C^{16}H^{26}N^2O^2$ (315) terminent cette première famille.

Nous considérons ces anesthésiques locaux comme dérivés de l'acide benzoïque; sans doute ces molécules contiennent-elles des fonctions aminées et des fonctions éther, mais ces fonctions sont éloignées du noyau benzénique.

Nous considérons ensuite une seconde famille ayant pour base l'aniline C^6H^7N (93). Si nous introduisons un

carboxyle dans cette molécule, nous obtenons les acides amino-benzoïques ortho, méta et para: $C^7H^8NO^2$ (138).

A partir des acides aminos-benzoïques les chimistes ont créé la novocaïne et la butelline:

Novocaïne = $C^{13}H^{20}N^2O^2$ M = 273
Butelline = $C^{18}H^{30}N^2O^2$ M = 306

Si dans le scuroforme l'acide amino-benzoïque se trouve être surchargé d'un groupe butyle normal, dans la novocaïne il y a en plus une fonction aminée; cette fonction est encore surchargée de groupements butyles dans la butelline.

Nous étudierons enfin un corps que nous classerons dans une troisième famille, c'est l'orthoforme ancien.

A partir du phénol C^6H^6O (94) nous obtenons les acides oxybenzoïques, ortho, méta et para $C^7H^6O^2$ (112) et nous introduisons ensuite la fonction aminée ce qui nous conduit à l'orthoforme ancien: $C^8H^9NO^3$; M = 167.

Tels sont les corps dont nous allons étudier l'absorption ultra-violette, on voit malgré la brièveté de cet exposé ce qui les différencie et ce qui etablit entre eux une filiation. Nous pourrons donc suivre sur les courbes de l'absorption ultra-violette l'effet d'une introduction d'une fonction supplémentaire, d'un noyau carboné plus lourd, etc...

Ayant ainsi précisé sur quel point nous allons particulièrement porter notre attention, disons un mot de ce que l'on sait sur l'absorption ultra-violette de ces fonctions.

Tous les corps de base ont bien entendu déjà été étudiés:

Benzine, aniline, phénol, acide benzoïque, acides oxybenzoïques, acides amino-benzoïques ont fait l'objet

de nombreux mémoires. La plupart de ces substances ont été étudiées en solution dans l'hexane. Or, nous faisons uniquement porter notre étude sur des solutions aqueuses. On sait que la forme des courbes d'absorption dépend essentiellement du solvant. Nous avons donc été obligés de reprendre l'étude de plusieurs de ces substances en solution aqueuse et dans des conditions identiques à celles des anesthésiques locaux. Les comparaisons que nous pouvons faire ainsi porteront donc sur des spectres obtenus avec le même appareil et dans les mêmes conditions. Bien entendu, nous avons utilisé toutes les données de la littérature pour contrôler la forme de ces courbes d'absorption. Dans le chapitre concernant les résultats expérimentaux, nous mettrons en évidence les variations d'absorption produites dans le noyau benzénique fondamental par la présence des diverses fonctions. Indiquons tout d'abord des faits connus: les alcools ne présentent pas d'absorption au-delà de 210 mμ; la fonction éthylénique donne des bandes entre 210 et 230 mμ, les acides entre 210 et 230 mμ, les aldéhydes entre 260 et 290 mμ, les cétones entre 260 et 300 mμ.

Le noyau benzénique présente un premier groupe de 3 bandes vers 210 et de 8 bandes entre 240 et 270 mμ. L'acide benzoïque donne 2 bandes vers 230 et 4 bandes vers 260; l'acide salicylique donne 2 bandes, l'une vers 230, l'autre vers 300, sans grande structure fine.

Il résulte de cette vue d'ensemble que la structure fine des bandes du noyau benzénique va en s'atténuant au fur et à mesure que des fonctions nouvelles viennent se greffer sur le noyau; en outre les groupes de bandes se déplacent peu à peu vers le visible au fur et à mesure que la molécule est plus compliquée.

D'une manière générale un noyau arylé chargé de plus en plus donne des bandes d'absorption qui dimi-

nuent de hauteur (Log ϵ diminue) et la première branche ascendante se déplace vers le visible; les amines aromatiques et le phénol présentent au contraire une légère élévation de l'absorption, mais aussi un important déplacement vers le visible à mesure que le cycle est plus chargé.

Des études générales exposées par Madame Ramart-Lucas (15) ont conduit à ce résultat que toutes choses égales d'ailleurs, l'activité chimique diminue à mesure que la courbe d'absorption est plus rapprochée du visible, autrement dit le composé à plus grande activité chimique est le plus transparent.

Dans l'activité physiologique d'une substance il faut faire entrer en ligne de compte, non seulement *la structure* chimique de la molécule, mais aussi *la labilité* de la molécule. La cocaïne par exemple dont l'activité chimique est très grande, disparaît très vite dans l'organisme; le rôle analgésique de cette substance est donc en rapport avec sa stabilité relativement faible.

En ce qui concerne l'activité physiologique, il faut considérer aussi l'état d'ionisation, c'est ainsi que d'après David et Régnier (16) le pouvoir anesthésique de la cocaïne en solution, reste à peu près constant jusqu'à Ph 6, diminue rapidement et devient quasi nul à Ph 8.

Comme l'ionisation de ces substances dépend essentiellement du dissolvant, nous avons fait porter nos mesures uniquement sur des solutions aqueuses, c'est-à-dire dans les conditions habituelles de leur emploi médical. Il nous a paru également intéressant de faire porter une étude très détaillée sur la benzoyl-ecgonine et de la comparer à celles effectuées par Vlès et Ruppol (17) sur la cocaïne, car si ce dernier alcaloïde est un analgésique puissant, la benzoyl-ecgonine ne l'est pas.

Chapitre II.

Méthodes expérimentales

Nous avons employé pour l'étude optique un spectrographe pour l'ultra-violet et pour l'étude de l'ionisation un montage potentiométrique à électrode d'antimoine.

TECHNIQUE SPECTROGRAPHIQUE.

Première partie.

1° L'appareil.

L'appareil que nous avons employé est un spectrographe à optique de quartz de Jobin et Yvon, type «Zélande» mis au point par le Professeur Vlès qui a adapté à cet appareil un dispositif spectro-photométrique.

Tout l'appareillage est placé dans un sous-sol à température constante. Le spectrographe et la source lumineuse constituée par un tube à hydrogène de Challonge et Lambrey sont portés par un banc d'optique ce qui le met à l'abri des trépidations et donne au montage une grande stabilité. Le spectrographe est

constitué par une boîte métallique allongée, à l'intérieur de laquelle sont placés tous les organes: lentille de projection, miroirs, prisme, fixés très solidement dans des montures réglables. La boîte métallique est parfaitement étanche ce qui permet d'éviter l'emploi si désagréable d'une pièce noire. La fente réglable au moyen d'un tambour tournant est placée en avant du spectrographe. C'est la seule partie directement accessible. La lentille de projection est placée à l'extrémité d'un bras d'environ 50 centimètres de longueur; elle donne sur la fente l'image de la source. La cuve d'absorption est placée sur une monture réglable au milieu du bras et disposée sur le trajet du faisceau lumineux incident.

A l'autre extrémité de la boîte se trouve le porte-châssis. On peut y insérer le châssis métallique contenant une plaque photographique 9/24. Le porte-châssis peut se déplacer latéralement dans une glissière et pour faciliter la juxtaposition exacte de petites bandes photographiques sur la même plaque (principe du dispositif spectrophotométrique) on doit faire glisser le châssis pas à pas en l'appuyant sur des chevilles que l'on déplace dans une succession de trous convenablement disposés le long du porte-châssis.

Le dispositif optique du spectrographe a été décrit par Jobin et Yvon (18). Voici brièvement résumées les caractéristiques essentielles de cet appareil.

Le faisceau lumineux après avoir traversé la fente passe dans un objectif divergent et devient un faisceau parallèle. Il traverse alors un dispositif spectrophotométrique qui permet de laisser passer de ce faisceau une tranche de plus en plus large, puis le faisceau parallèle est concentré au moyen de miroirs sur un prisme de Cornu en quartz de 5/5 cm environ et traverse enfin un objectif donnant un spectre plan sur la

plaque photographique. Devant le châssis une échelle escamotable graduée de 700 à 210 mμ permet d'imprimer sur chaque plaque photographique la longueur d'onde de la lumière.

Cette échelle se place dans le sens de la longueur de la plaque. Grâce au dispositif de déplacement latéral de la plaque au moyen de chevilles, il est possible de placer 28 poses différentes sur la même plaque, ces poses étant juxtaposées deux à deux. Le spectre total a environ 20 centimètres de longueur et la partie réservée à l'ultra-violette environ 15 cm. de longueur. Pour répérer une longueur d'ondes, il suffit de déplacer horizontalement la plaque photographique devant un repère tracé verticalement; la comparaison des spectres photographiés deux à deux se fait aisément au moyen du «négatoscope» : un verre dépoli éclairé uniformément permet d'observer les noirs relatifs des spectres juxtaposés. Nous avons utilisé la fente du spectrographe à l'ouverture de 15 centièmes de millimètre pour les temps de pose de l'ordre de grandeur de 3 secondes. Devant la fente qui est horizontale, on peut faire coulisser verticalement un écran percé de deux ouvertures distantes l'une de l'autre sur la verticale et qui permettent d'obtenir une première photographie avec la solution en expérience dans le déplacement latéral de la plaque pas à pas, puis juxtaposées à ces 14 premiers spectres, les 14 photographies que l'on obtient à travers le solvant seul.

L'avantage de ce dispositif est qu'il est très facile de repérer les longueurs d'ondes puisque chaque cliché porte imprimée automatiquement l'échelle des longueurs. Il est cependant nécessaire (et ce réglage est fait une fois pour toutes) de s'assurer que cette échelle est correcte. Dans une étude préliminaire on projette à travers le spectrographe la lumière produite par une lampe à

vapeur de mercure. Le spectre de raies fines données par cette lampe, permet de contrôler l'exactitude de l'échelle; un dispositif convenable prévu dans l'appareil permet de faire le réglage aisément, pour cela un prisme en quartz à réflexion totale et escamotable peut être placé à l'extrémité du bras et renvoie dans l'appareil la lumière de la lampe à mercure sans qu'il soit nécessaire de déplacer le tube à hydrogène dont le réglage est délicat.

2° Source de lumière.

Jusque vers 1925 les sources de lumière étaient des étincelles jaillissant entre des électrodes métalliques: fer, plomb, cadmium, aluminium. Ces spectres d'étincelles condensées sont formés de raies ultra-violettes; la technique de ces étincelles exige des réglages délicats et constants. Le travail dans l'ultra-violet a été grandement facilité par l'emploi du dispositif à hydrogène de Challonge et Lambrey (Modèle Dunoyer S. C. A. D.) donnant un spectre continu de lumière ultra-violette. C'est en principe un gros tube de Geissler placé horizontalement: on observe dans le sens de l'étranglement du tube, et la lumière traverse une lame de quartz avant de sortir dans l'air. Un transformateur d'environ 400 watts permet d'élever la tension de 130 volts à 2000 volts qui est la tension normale d'alimentation du tube. L'énergie calorifique mise en jeu mettrait rapidement le tube hors d'usage sans une réfrigération d'eau courante dans l'appareil. Il est donc essentiel avant de commencer les mesures de faire passer le courant d'eau pendant quelques minutes pour que le tube puisse prendre une température constante.

Le tube de Challonge et Lambrey est donc aussi commode pour les mesures en ultra-violet qu'une

lampe blanche ordinaire pour les mesures dans le visible.

3° Cuves.

Nous avons utilisé uniquement les cuves à face parallèle à épaisseur fixe constituées par une plaque de verre épaisse découpée en forme de U et dont l'épaisseur est exactement de 1 cm. On applique sur l'évidement de cette plaque de verre 2 lames de quartz de 2 mm d'épaisseur bien travaillées et exemptes de biréfringence. L'ensemble est fixé sur un support muni de repères; la cuve peut ainsi être placée exactement dans la même position au cours des expériences successives. Nous avions à notre disposition des cuves de 1/2, 1, 2 et 10 centimètres d'épaisseur. Nous avons utilisé en général la cuve de 1 cm d'épaisseur et nous avons préféré faire varier la concentration dans de très larges limites.

4° Solutions.

Nous avons fait toutes nos solutions avec de l'eau distillée ordinaire du laboratoire. Nous n'avons pas employé de l'eau plus pure pour cette raison que le spectre de comparaison était toujours obtenu avec la même eau distillée.

En ce qui concerne la concentration de ces solutions, il a fallu la faire varier dans de très larges limites selon que le domaine de longueur d'ondes étudié était dans le proche ultra-violet et dans l'ultra-violet plus lointain. Dans les mêmes circonstances il était tout à fait nécessaire de jouer sur la concentration pour faire apparaître très nettement des bandes d'absorption très fines ou peu intenses et remplir ainsi le but que nous nous sommes assigné, c'est-à-dire l'étude de la structure fine des bandes d'absorption.

C'est ainsi qu'en général chaque courbe d'absorption que l'on verra au cours de cette étude a été obtenue avec les concentrations suivantes: M/5000 M/10000 M/20000 M/100000; dans le cas de substances peu absorbantes, nous avons utilisé les concentrations M/500 M/1000 M/5000 et M/10000, par exemple: l'intervalle de longueur d'ondes 400 mμ à 250 mm s'observe commodément avec des solutions des anesthésiques locaux à la concentration M/5000 — de 360 à 240 mμ on utilisera de préférence M/1000, enfin au-delà et jusqu'à 210 mμ M/20000 et M/100000.

Pour reprendre dans certains cas les mesures dans des domaines étroits et particulièrement intéressants, nous avons fréquemment utilisé par raison d'économie des plaques 9/12 au lieu de plaques 9/24. Ces plaques de longueur réduite peuvent être facilement immobilisées dans le châssis de longueur double au moyen de plaques convenablement découpées.

Nous avons fait usage pour les mesures de plaques «Lumière», étiquette bleue, sans précautions particulières.

5° Obturateur.

Il est commode de faire usage d'un obturateur à long temps de pose; or, si l'on trouve couramment dans le commerce des obturateurs pour des temps allant de une seconde à un centième de seconde (obturateurs photographiques ordinaires) on ne trouve pas de dispositifs permettant de travailler avec des temps allant de une à dix secondes. Nous avons construit au laboratoire un obturateur selon le schéma représenté dans la figure 1. Cet obturateur comporte essentiellement une roue munie d'un engrenage tournant avec une vitesse constante. Nous avons utilisé pour cela un petit moteur

électrique fonctionnant d'après la fréquence du courant alternatif. Cette fréquence est une grandeur remarquablement constante, par conséquent la vitesse de rotation de ce moteur ne varie pas. Un engrenage permet de faire tourner un axe muni d'une *vis* sur laquelle peut se déclarer un écrou; le pas de la vis est de 7,3 mm, l'écrou entraîne dans ce mouvement un écran vertical percé d'une ouverture rectangulaire. Dans notre appareil le moteur fait 1,7 tours par seconde, l'écrou se déplace avec une vitesse de 1,26 cm par seconde. L'orifice de cet écran (7 cm de long) est placé au voisinage de la région la plus étroite du faisceau lumineux. Quoique la tache obtenue sur cet écran dans l'obturation du faisceau soit assez grande (6 mm de diamètre) l'obturateur interceptant et rétablissant ce faisceau d'une manière identique la quantité de lumière qui frappera finalement un point de la plaque photographique est absolument indépendante de la vitesse de déplacement de l'écran et des dimensions du faisceau lumineux. Cet obturateur fonctionne régulièrement, sans bruit et nous a donné entièrement satisfaction.

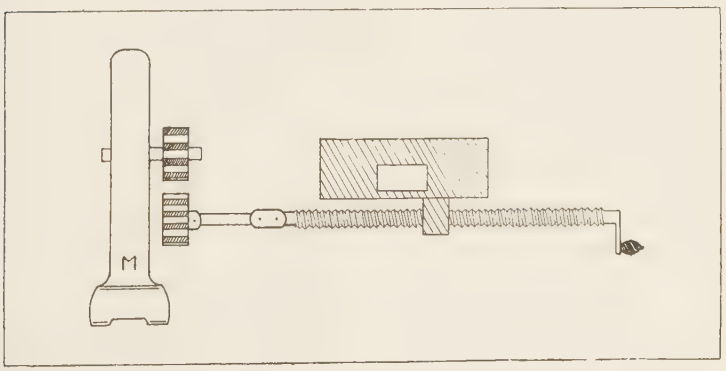


Fig. 1

6° Développements.

Les clichés spectrophotométriques doivent être développés à fond. Pour cela nous avons employé un révélateur à l'hydroquinone-métol additionnée d'une petite quantité de bromure de potassium. Dans ces conditions on obtient un cliché qui se développe lentement et qui donne après fixage les contrastes les plus durs. C'est cette condition qu'il faut remplir pour avoir le maximum de sensibilité et pour pouvoir apprécier soit une grande différence entre les noirs photographiques, soit l'identité de leur valeur.

7° Préparations des solutions.

La plus grande propreté est nécessaire pour obtenir des clichés qui représentent fidèlement l'absorption ultra-violette. Avant chaque dissolution d'une nouvelle substance toute la verrerie (cuves à face de quartz, flacons jaugés, etc.) est lavée au mélange sulfochromique, puis soigneusement rincée à l'eau ordinaire, puis à l'eau distillée. Il faut éviter de souiller avec la trace d'un doigt les surfaces de la cuve qui doivent laisser passer la lumière ultra-violette.

Les bouchons de liège sont aussi très soigneusement lavés avant la préparation d'une solution nouvelle.

Deuxième partie.

1° Calcul des coefficients.

Le calcul des coefficients d'absorption se fait conformément aux lois de Beer-Lambert en utilisant une technique spectro-photométrique imaginée par Victor Henri et perfectionnée par F. Vlès.

La loi classique de Beer-Lambert s'exprime par la relation

$$I = I_0 \cdot 10^{-kl}$$

dans laquelle I_0 est l'intensité d'un rayon lumineux monochromatique de longueur d'onde λ (dans le vide) tombant sur un corps dont l'épaisseur est égale à 1 cm. I est l'intensité du rayon à la sortie.

On peut écrire aussi: $I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon cl}$.

Relation dans laquelle c est la concentration moléculaire exprimée en molécules-grammes par litre de la solution, et ϵ le coefficient d'extinction moléculaire.

Pour l'étude détaillée de la benzoyl-ecgonine, nous avons utilisé le coefficient K.

D'une manière générale nous représenterons les courbes d'absorption en utilisant non pas ϵ mais logarithme ϵ. Nous porterons donc en abscisses la longueur d'onde de la lumière incidente en $m\mu$, et en ordonnées soit le coefficient d'extinction K soit le logarithme du coefficient d'extinction moléculaire ϵ.

2° Obtention des clichés.

Les photographies successives que l'on obtient en plaçant sur le trajet du faisceau lumineux la petite cuve à parois de quartz remplie du solvant seul donnent les *spectres étalons;* les photographies que l'on obtient à travers la solution donnent les *spectres d'absorption.* On s'arrange pour donner à l'ouverture du dispositif spectrophotométrique des grandeurs successives qui soient dans le rapport de colog I/I_0. On peut en effet écrire:

$$\text{Colog} \frac{I}{I_0} = Kcl.$$

D'après Vlès nous avons employé les échelles suivantes du dispositif spectrophotométrique.

Tableau I.

Division de la règle	Ouverture pour le solvant	Ouverture pour la solution	Colog $^1/_{10}$
0,0 cm	2,70	27	1,00
0,5 »	3,27	26	0,90
1,0 »	3,96	25	0,80
1,5 »	4,69	23,50	0,70
2,0 »	5,52	22	0,60
2,5 »	6,48	20,50	0,50
3 »	7,00	19,75	0,45
3,5 »	7,56	19,00	0,40
4 »	8,15	18,25	0,35
4,5 »	8,77	17,50	0,30
5 »	9,42	16,75	0,25
5,5 »	10,10	16,00	0,20
6 »	10,80	15,25	0,15
6,5 »	11,50	14,50	0,10
7 »	impression de l'échelle des λ.		

Considérons en effet le faisceau lumineux traversant un diaphragme rectangulaire dont 2 joues sont fixes et deux autres mobiles. La surface libre de ce diaphragme est proportionnelle à l'écartement L des joues mobiles. Quand le flux lumineux a traversé la substance absorbante son intensité initiale I_0 est devenue I. Le flux lumineux qui tombe sur la plaque est donc proportionnel au produit $I\ S_s$. Le noir photographique obtenu est aussi proportionnel à ce produit $i_s = A\ I\ S_s$.

On fait une seconde photographie à côté de la précédente sans interposer de cuve absorbante, le faisceau lumineux dont l'intensité est I_o traverse le diaphragme dont la surface et S_e. Le noir photographique qui en résulte est donc proportionnel au produit: $I_o\ S_e$, c'est-à-dire:

$$i_e = A\ I_o\ S_e.$$

En observant les photographies deux à deux on cherche pour quelle longueur d'onde les noirs photographiques ont même intensité. On a donc dans ces conditions

$$I\ S_s = I_o\ S_e$$

les surfaces libres du diaphragme étant proportionnelles à la longueur qui sépare les joues mobiles on a:

$$\frac{I}{I_o} = \frac{S_e}{S_s} = \frac{l_e}{l_s} \qquad = \text{Colog}\frac{I}{I_o} = \text{Colog}\frac{l_e}{l_s}$$

On observe sur le négatoscope en quelle région de la plaque se produisent les égalités des noirs photographiques de deux bandes photographiques juxtaposées. —

La grandeur correspondante de colog $\frac{l_e}{l_s}$ entre alors immédiatement dans l'expression de Beer-Lambert pour le calcul K et de log. ϵ.

Troisième partie.

Mesures du Ph des solutions.

Pour déterminer le nombre de constituants d'une molécule active sur la lumière ultra-violette il faut étudier les variations de la courbe d'absorption en fonction du Ph des solutions.

Comme l'ont fait Vlès et Ruppol (17) pour la cocaïne, nous avons répété les mesures d'absorption ultra-violette pour diverses solutions de benzoyl-ecgonine portées à des Ph convenablement choisis.

Pour mesurer ces Ph, nous avons utilisé l'électrode d'antimoine sur un dispositif potentiométrique.

L'électrode d'antimoine employée simultanément avec l'électrode normale à KCl donne une force électromotrice qui ne dépend en principe que du PH de la solution dans laquelle trempe l'électrode d'antimoine.

Des précautions sont cependant nécessaires pour éliminer certaines causes d'erreurs qui viennent de forces électromotrices parasites particulièrement au contact antimoine-cuivre. Pour éliminer ces causes d'erreurs il est commode d'utiliser le dispositif Vlès-Vellinger dans lequel deux piles antimoine-KCl sont mises en opposition. La force électromotrice que l'on mesure avec un potentiomètre s'établit au bout de 3 minutes: la mesure est donc bien plus rapide qu'avec l'électrode d'hydrogène. Cependant on est obligé d'étalonner chaque fois le montage au moyen de solutions tampon selon la technique de Gex (22).

Voici la composition des solutions tampon que nous avons utilisées:

a) Solution de HCl N/10.

b) NaOH N 50 cc
CH^{3}COOH N 100 cc — PH = 4,62
H^{2}O 500 cc

c) Acide borique M/5 90 cc
Borate de soude M/20 10 cc — PH = 7,41

d) Acide borique N/5 20 cc
Borate de soude N/20 80 cc — PH = 8,63

e) CO^{3}Na^2, 10H^{2}O M/20 — PH = 11,14

Pour construire graphiquement la droite de référence on mesure la force électromotrice de la pile avec successivement les quatre solutions énumérées ci-dessus.

Sur le graphique on porte en ordonnée les Ph de ces solutions connus au préalable et en abscisse les millivolts ainsi mesurés avec les trois solutions de référence. Ces 4 points donnent une droite dont l'inclinaison doit rester constante. On peut observer d'un jour à l'autre un faible déplacement latéral de cette droite. Ceci est dû à l'existence d'une petite force électromotrice parasite dépendant d'une foule de circonstances (température de la salle, légère oxydation d'une électrode, etc.). Cette petite force électromotrice parasite n'est pas gênante si elle reste constante pendant toute la durée des mesures. On s'arrange en général pour faire les mesures en série immédiatement après l'étalonnage des cellules d'opposition.

L'erreur commise dans la mesure de ces forces électromotrices est de l'ordre du milli-volt. La somme des erreurs commises dans les étalonnages pouvant être au plus de un milli-volt il en résulte sur les valeurs des PH une erreur absolue voisine de 0,05.

*

Chapitre III.

Famille de l'acide benzoïque

Les anesthésiques locaux dont nous allons nous occuper dans le présent chapitre appartiennent à deux familles distinctes, toutes deux dérivées de *l'acide benzoïque.*

A la première appartient l'alcaloïde le plus important, le premier en date, celui qui possède l'action physiologique la plus riche: c'est la cocaïne ou méthylbenzoyl-ecgonine. A la seconde appartiennent les produits de la synthèse qui illustrent d'une si brillante manière la théorie chimique des actions physiologiques: ce sont la stovaïne et l'alypine.

Première partie.

1° L'acide benzoïque.

Acide benzoïque.

$C^7H^6O^2 = 122$

Cristaux ou paillettes incolores, anhydres, d'odeur nulle ou agréable. Point de fusion 121°. L'acide benzoïque se sublime abondamment à partir de 150°; la vapeur d'eau l'entraîne à la distillation. L'acide benzoïque est monoacide; il forme des sels pour la plupart cristallisés.

Le benzène, noyau fondamental de ce corps possède on le sait un spectre d'absorption ultra-violet très bien étudié et très riche, constitué essentiellement par deux séries de bandes: trois bandes dans un groupe situé entre 200 et 210 $m\mu$ — huit bandes dans un second groupe entre 240 et 270 $m\mu$.

Le coefficient d'absorption K est sensiblement 100 fois plus grand pour le premier groupe que pour le second.

Nous allons donner à ces deux groupes de bandes des appellations différentes: nous nous baserons tout d'abord sur ce fait, bien mis en évidence par Mme Ramart-Lucas «que la cyclisation ne modifie pas en général le couplage des chromophores» (Mme Ramart-Lucas; loc. cit. page 89).

D'autre part la fonction éthylénique donnant une absorption brusque pour les λ compris entre 210 et 220$m\mu$, nous admettons que le premier groupe de trois bandes est celui *des doubles liaisons* et que le groupe des 8 bandes est celui des groupements = CH, c'est-à-dire, les bandes *du noyau.*

Cette vue n'est sans doute qu'une opinion sujette à révision; nous pensons qu'il est au moins possible de l'adopter comme une manière de parler commode et qui facilitera nos exposés et nos comparaisons.

L'expérience montre que toute modification fonctionnelle retentit profondément sur l'ensemble des bandes; nous allons voir ce qui se passe dans deux cas importants: la fixation sur le noyau benzénique d'une fonction COOH dans l'acide benzoïque; celle d'une fonction NH^2 dans l'aniline. Ces fonctions nouvelles exaltent ou annihilent le caractère électronégatif du noyau: l'acide benzoïque étant nettement acide ($PK_A = 4{,}22$) et l'aniline nettement basique ($PK_B = 9{,}34$) (19).

Or, quel est l'effet produit par ces additions de fonctions sur l'absorption du benzène: l'acide benzoïque voit se modifier à la fois l'absorption des liaisons et celles du noyau.

Dans les courtes longueurs d'onde, la courbe s'élève brusquement vers 230 mμ que nous attribuerons à l'absorption du carboxyle COOH, conformément aux expériences sur les acides qui indiquent comme caractéristique du carboxyle, une absorption intense se manifestant brusquement à des λ compris entre 210 à 230 mμ selon l'acide considéré.

Parmi les auteurs que nous avons rencontrés, citons: Riegel et Buchwald (20) qui représentent l'absorption de l'acide benzoïque dans l'eau par une courbe de K en fonction de λ présentant un maximum à 270 puis un minimum à 260, l'absorption s'élevant ensuite très rapidement (les auteurs n'ont pas observé un épaulement important au voisinage du minimum).

Klingstedt en observant la solution dans l'hexane note trois bandes dans un groupe entre 250 et 280 mμ.

Dietzel et Steeger (dans l'eau) observent deux bandes dans un intervalle de 290 à 250 et un maximum très accusé à 230 mμ.

Brustier (21) indique l'existence des 2 groupes de bandes suivants: 230,2 et 235,8 (qu'il attribue à COOH) et que nous considérons aussi comme des bandes des doubles liaisons et 254,2; 262,0; 270,3; 279 qu'avec Brustier nous attribuons aux bandes du noyau déplacées vers le visible.

Plus récemment encore Vlès et Mlle Gex (22) ont étudié de très près les bandes comprises entre 250 et 275 (c'est-à-dire du noyau) et ont démontré leurs variations importantes quand le Ph passe de 3 (structure fine à 3 bandes) à Ph 7,5 (structure fine à 2 bandes).

Nous avons observé l'acide benzoïque dans l'eau à des concentrations de M/1000 et M/5000 (figure 2) et représenté en fonction de λ les variations du logarithme du coefficient d'extraction: Log ϵ.

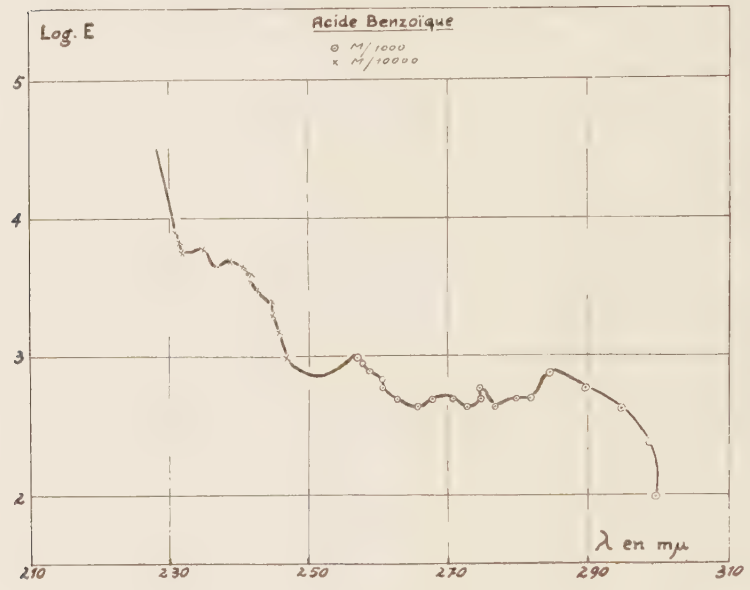


Fig. 2

Nous avons observé les caractères fondamentaux déjà signalés: ascension brusque en venant du visible vers 300 et autre ascension brusque du côté des courtes longueurs d'onde vers 228.

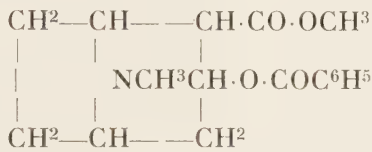
Entre temps, nous avons pu déceler deux minimums à 232 et 236,5 avec un épaulement vers 243, (bandes de liaisons), un second groupe à 281, 273, 264, en bon accord avec les chiffres publiés par Brustier (bandes du noyau). Nous n'avons, faute de temps, pu mettre en évidence la bande de 254, mais elle est cependant très plausible sur notre tracé.

La comparaison avec le spectre du benzène est intéressante en ce sens que si les bandes du noyau sont simplifiées (4 au lieu de 8), *leur place* dans l'échelle des λ n'est pas changée. Au contraire les 3 bandes des liaisons sont ramenées à deux plus une à peine indiquée et sont en outre fortement déplacées vers le visible (250 au lieu de 205).

2° La Cocaïne.

Que va devenir le spectre de l'acide benzoïque dans la grosse molécule de cocaïne.

Nous rappelons que la cocaïne est l'éther méthylique et benzoïque de l'ecgonine gauche. Elle répond à la formule développée ci-dessous.



Pouvoir rotatoire	alcool absolu	Benzène
$[\alpha]_D$	29°,46	48°,55
$[\alpha]_J$	30°,72	50°,75
$[\alpha]_V$	34°,37	56°,88

La cocaïne est une base monovalente, fortement alcaline aux réactifs colorés. Elle forme avec la plupart des acides des sels cristallisables, solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le spectre de la cocaïne a été déjà étudié par de nombreux auteurs Victor Henri et Gompel (6), Dietzel et Steeger (2), Castille (7), Castille et Mlle Ruppol (9), Fischer (5), Brustier (10), Riegel et Buchwald (1), Vlès et Ruppol (11), Lainé (12).

La plupart de ces observations se complètent mutuellement par le changement de solvant, l'état de sali-

fication, l'analyse plus ou moins poussée de la structure fine.

Toutes s'accordent à reconnaître deux groupes de bandes plus ou moins finement accidentées l'un vers 230 et l'autre vers 280 mμ.

L'étude la plus poussée est celle de Vlès et Mlle Ruppol par la mise en jeu d'une méthode d'analyse par les rapports des coefficients d'absorption de Vlès, méthode sur laquelle nous reviendrons pour l'étude détaillée de la benzoyl-ecgonine dans le Chapitre IV.

Nous avons mesuré le coefficient d'extinction ϵ et porté dans la figure 3, les variations de Log ϵ en fonction de λ. On y voit un faisceau de 4 courbes qui correspondent aux Ph 4,4; 6,3; 8,4 et 12,5. Il est facile de suivre les variations de Log ϵ avec le Ph et de comparer l'ensemble des courbes avec celle de l'acide benzoïque. Nous n'avons pas détaillé la structure fine, portant seulement notre attention sur l'ensemble du tracé; trois faits s'observent immédiatement.

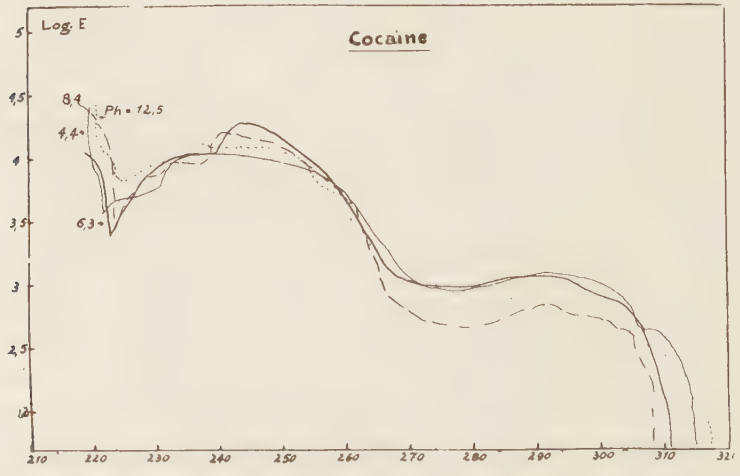


Fig. 3

Le gros noyau de l'ecgonine ne produit pas d'absorption sensible, nous verrons pourquoi dans un prochain paragraphe. Cependant la courbe d'absorption aux courtes longueurs d'onde ne s'élève plus vers 230 comme dans l'acide benzoïque; elle offre au contraire un minimum très accusé vers 220, pour remonter ensuite rapidement. Cette partie de courbe a été observée dans plusieurs alcaloïdes par Brustier qui a cherché à faire de ce *point de rebroussement* une caractéristique des alcaloïdes (32). Nous l'attribuons à la jonction entre l'absorption de l'écgonine et celle de l'acide benzoïque.

Quelque chose de nouveau apparaît ensuite dans les sommets très importants de la cocaïne vers 240 mμ. Il y a en réalité plusieurs bandes fines observées par Vlès et Ruppol (loc. cit. page 107) et qui nous apparaissent comme les bandes des liaisons doublement exaltées par la présence d'un carboxyle lui-même éthérifié par le noyau de l'écgonine. Nous retrouverons exactement le même caractère dans la benzoyl-ecgonine.

Un troisième point mérite d'être signalé, c'est la constance de position des bandes du noyau (270 à 300) dont nous étudierons la structure fine dans la benzoyl-ecgonine seulement. Il est remarquable que la sensibilité du noyau vis à vis du Ph, reconnue d'ailleurs par Gex (33) dans l'étude de la benzine en solutions aqueuses de divers Ph, soit nettement visible ici. Il faut en chercher la raison dans l'indépendance relative des noyaux: ecgonine et benzine, liés l'un à l'autre par une chaîne assez lâche pour que chacun d'eux présente sa particulière sensibilité au Ph. Nous en reparlerons plus tard en faisant des rapprochements avec le pouvoir rotatoire (Chapitre VI).

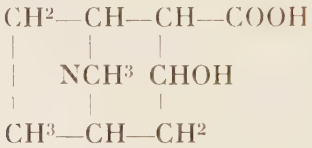
En résumé les bandes du noyau ne changent pas,

celles des liaisons et du carboxyle sont exaltées; un tout petit coin de l'absorption de l'ecgonine apparaît.

3° L'Ecgonine.

Nous rappellerons que l'écgonine est une base.

La formule:



met en évidence sa fonction acide: —COOH et sa fonction basique $=NCH^3$ ce qui lui confère des caractères peu marqués: d'après Dietzel et Steger (loc. cit.) voici les constantes de dissociation à + 18°:

$$K_A = 7{,}6\ 10^{-12}$$

$$K_B = 6{,}0\ 10^{-12}$$

elle est donc à la fois acide et base très faibles, ce qui explique la grande fragilité de la molécule de la cocaïne tant du côté de la déméthylation qui conduit à la benzoyl-ecgonine que du côté de la débenzoylation qui conduit à la méthylecgonine. La grande activité physiologique de la cocaïne ne laisse donc pas d'être assez mystérieuse, car ses produits de décomposition *ne sont pas* anesthésiques.

Or, la courbe d'absorption ultra-violette de l'écgonine ne décèle guère que la fonction carboxyle: nulle jusque vers 250 $m\mu$ l'absorption s'élève rapidement vers 220 $m\mu$, tout à fait dans l'échelle habituelle des acides

(210 à 230 mμ) (Figure 4). A noter les fortes concentrations dans lesquelles il faut travailler: M/100 et M/10.

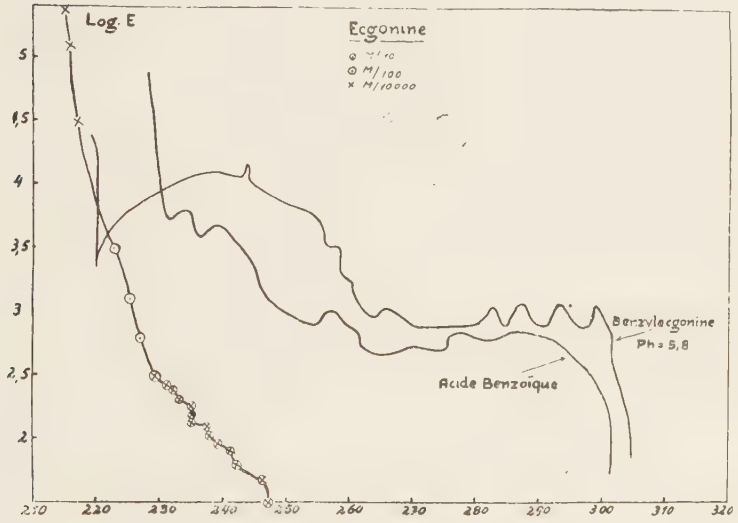


Fig. 4

Si on compare la courbe de l'ecgonine à celle de l'acide benzoïque et de la cocaïne on se rend compte que son influence, certaine au delà de 225, est négligeable vers 240 et qu'il est tout à fait invraisemblable de lui attribuer la forte courbure observée entre 240 et 260.

Comme nous l'avons laissé prévoir plus haut il est vraisemblable d'attribuer cet accroissement de l'absorption à la déformation des liaisons et du carboxyle attachés à la masse énorme de l'ecgonine.

Signalons également que la fonction aminée $= NCH^3$ apparaît sans effet sur le gros noyau *à liaisons simples* de l'écgonine, immense différence avec l'aniline comme nous le verrons plus tard.

4° La Benzoylecgonine.

Elle diffère peu de la cocaïne: la déméthylation restitue le caractère acide, légèrement exalté par la présence du noyau benzénique, comme l'ont montré Lapp et Levy (23). Quoique proche parente, elle en diffère cependant énormément par ce fait qu'elle a perdu son activité physiologique.

L'absorption ultra-violette a fait l'objet d'une étude détaillée sur laquelle nous reviendrons dans le chapitre IV. La figure 5 représente Log ϵ en fonction de λ à Ph 5,8. Nous avons cette fois bien mis en évidence la structure fine dans la bande des liaisons à:

222, 238, 244, 250 mμ;

et dans la bande du noyau à:

258, 265, 282, 287, 300 mμ.

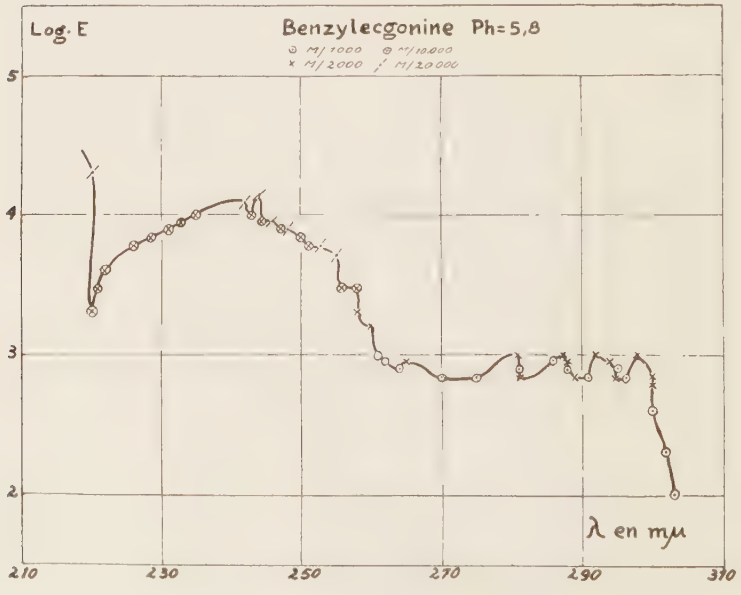


Fig. 5

La comparaison avec l'acide benzoïque décèle une faible variation de ces dernières bandes. Comme pour la cocaïne, un terme inconnu d'absorption s'installe entre 240 et 260 mμ. Nous tenterons un essai d'interprétation en calculant les constituants actifs de la molécule en ce qui concerne l'absorption ultra-violette.

Il convient de faire remarquer l'étroite analogie de cette absorption avec celle de la cocaïne.

Deuxième partie.

1° La Stovaïne.

La synthèse de la stovaïne est due aux belles recherches de Fourneau : elle contient une partie de la molécule de l'ecgonine associée à l'acide benzoïque. Le produit ainsi obtenu est

Stovaïne

$C^{14}H^{21}NO^2ClH = 271$

La stovaïne a été découverte par Fourneau en 1904. Le but était de préparer des anesthésiques locaux moins toxiques que la cocaïne.

La stovaïne est un chlorhydrate, elle se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche. Elle est facilement soluble dans l'eau. Sa solution aqueuse au dixième est légèrement acide au tournesol et neutre à l'hélianthine.

Son action anesthésique est les 2/3 de celle de la cocaïne et sa toxicité seulement le quart.

De sa constitution chimique exprimée, par la formule :

$$C^6H^5—COO—\underset{\displaystyle C^2H^5}{\overset{\displaystyle CH^3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}—CH^2—N(CH^3)2\cdot HCl$$

nous retiendrons qu'elle représente une masse de C^7H^6N liée à l'acide benzoïque au lieu de $C^9H^{14}O^2N$, dans la benzoylecgonine donc comparable en poids et en encombrement stérique. L'absorption ultra-violette figurée dans le graphique 6 représente l'absorption de cette substance.

Fig. 6

L'abaissement du poids fixé augmente visiblement la grandeur du terme inconnu d'absorption situé entre 240 et 260, dans le domaine des liaisons.

Dans ce groupe, la bande fixée à 245 mμ de la benzoylecgonine se trouve transportée à 242, c'est-à-dire non déplacée; on voit également de faibles bandes à 218 et 215 mμ, une bande remarquable à 256 sur laquelle nous reviendrons. En somme les bandes des liaisons sont plus accentuées sans être nettement déplacées.

Les bandes du noyau au contraire paraissent légèrement atténuées, elles se situent à des λ que nous comparons à celles de la benzoylecgonine au même Ph (Stovaïne 6,4; Benzoylecgonine 6,2).

Stovaïne	Benzoylecgonine
278 mμ	274 mμ
283	283
283	292
298	299

Quant au point de rebroussement de Brustier, il se déplace faiblement, de 210 dans la cocaïne, 221 dans la benzoylecgonine, il passe à 222 dans la stovaïne.

En résumé, l'absorption de la stovaïne se rapproche beaucoup dans son allure générale de celle de la cocaïne; même exaltation du terme inconnu de l'absorption 240 à 260; même atténuation des bandes du noyau.

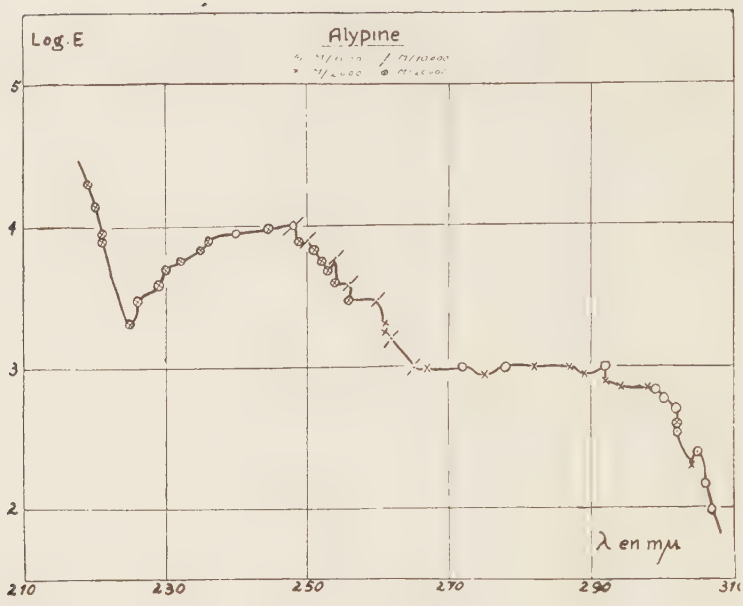
2° **L'Alypine.**

C'est une diméthylaminostavaïne. C'est une poudre blanche de saveur amère très soluble dans l'eau.

Anesthésique moins toxique que la cocaïne.

L'alypine est une stovaïne symétrique; elle a été établie dans le but d'accentuer l'effet anesthésique du groupement aminé $N(CH^3)^2$ de la stovaïne; la molécule de l'alypine contient en effet deux fois ce groupement.

L'allure générale de la courbe n'est pas changée (figure 7) et l'on vérifie parfaitement ici l'indépendance du noyau benzoyle par rapport aux groupements qui lui sont attachés. Sans doute les bandes de la structure fine sont-elles moins nettes ce que l'on peut attribuer à l'augmentation de poids des groupements liés.



Fig, 7

Nous résumons dans le Tableau 2 les longueurs d'onde des bandes fines comparées à celles de la stovaïne.

Tableau 2.

	Benzoyl ecgonine	Stôvaine	Alpyne
	222		
	238	236	236
Bandes A	244	242	
		246	248
		249	250
	258 *	258 *	254
			256
	265		260
Bandes B		276	271
	282	282	283
	287	289	
		294	291
	300	300	305

* bande du pouvoir rotatoire.

Chapitre IV.

Etude des constituants de la benzoylécgonine

1° Méthode expérimentale.

Nous avons démontré dans le précédent chapitre que le spectre ultra-violet d'absorption de l'acide benzoïque subit des modifications qui portent bien plutôt sur les bandes de la structure fine que sur l'ensemble de l'absorption. Mais si d'une part cette altération du spectre est limitée, il n'en reste pas moins que le noyau est sensible à la masse et à la disposition des fonctions chimiques nouvelles qui peuvent lui être attachées d'une manière plus ou moins lointaine ou indirecte.

La question peut donc se poser maintenant de savoir dans quelle mesure une telle modification lointaine altérera le spectre d'absorption. Nous avons besoin pour attaquer le problème dans le détail de rechercher quels sont les constituants du spectre ultra-violet. Nous avons utilisé la méthode imaginée par Vlès pour la recherche des constituants moléculaires actifs présents dans la solution.

Supposons que la substance soit en solution dans deux états moléculaires différents: par exemple molécule dissociée et molécule non dissociée; chacune d'elles contribue pour sa part à former le spectre total d'absorption, pour chaque Ph. Le problème est donc différent de celui que nous avons tenté de résoudre dans le chapitre précédent: là nous avons admis que

certaines parties du spectre total étaient attribuables avec vraisemblance à un noyau et à certains éléments de tel ou tel noyau; exemple: absorption de l'ecgonine, du carboxyle, des liaisons, du noyau benzénique.

Supposons maintenant que certaines parties de la molécule bien définie soient soumises à une action nouvelle particulière, par exemple une ionisation localisée sur une fonction bien déterminée; il va en résulter dans le spectre d'absorption une certaine modification portant sur des bandes toutes particulières. D'autres parties de la molécule intactes ou insensibles à cet effet donneront une absorption ultra-violette qui restera inchangée en principe. —

Pour reconnaître ces «régions sensibles», nous disposons de plusieurs méthodes. La plus directe est la méthode de comparaison qui par la juxtaposition des spectres permet de trouver des modifications et de les attribuer à tel ou tel ensemble d'atomes; mais cette manière de voir peut être en défaut si la variation n'est pas localisée dans un court intervalle de λ et porte sur une large bande d'absorption.

Dans le cas de la présence de deux constituants bien définis, on peut utiliser une méthode graphique due à Darmois (24) qui permet, connaissant pour deux λ, les densités d'absorption de chacun des deux constituants et celles du mélange pour ces mêmes λ, de calculer la proportion de chacun des constituants.

Le problème ici est beaucoup plus compliqué puisque nous ignorons même le nombre des constituants. Cette donnée serait cependant du plus grand intérêt et il est possible d'aborder le problème grâce à la méthode des rapports d'absorption de Vlès (25).

En principe, on mesure K pour deux longueurs d'onde choisies dans des domaines très différents de l'absorption: par exemple au sommet d'une bande et

sur chaque bord vers le visible et vers l'ultra-violet. On forme le rapport φ de ces valeurs de K pour tous les Ph, on obtient ainsi la courbe de φ en fonction du Ph. Or, Vlès a démontré que tout point d'inflexion pris sur cette courbe sépare le domaine de deux constituants différents.

Pour appliquer cette méthode à la benzoylecgonine, nous avons tracé la courbe complète accessible avec notre spectrographe, de 220 à 310 mμ. En faisant des recoupements dans nos mesures au moyen des concentrations M/1000, M/2000, M/10.000, M/20.000, il est possible d'obtenir avec assez de sécurité le tracé des bandes fines dans le groupe A des liaisons et dans le groupe B du noyau. Nous avons répété les mesures aux Ph suivants: 1,1; 2,8; 5,8; 6,2; 8,4 et 12. A chaque valeur du Ph correspond donc une courbe d'absorption et l'on se rend compte sur la figure 8 que si l'allure générale de la courbe n'est pas changée, dans son ensemble, la grandeur de Log ϵ, la forme des bandes fines et même dans certains cas leur place, sont fort sensibles à l'action du Ph.

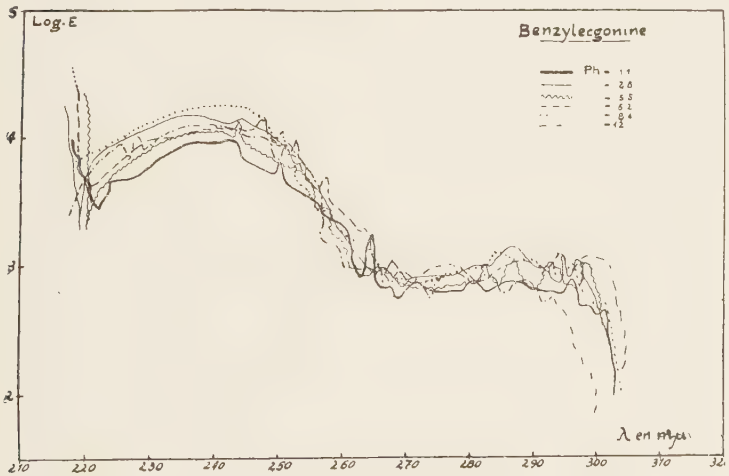


Fig. 8

2° **Résumé des mesures de Vlès et Ruppol sur la cocaïne.**

Elles ont porté sur les solutions N/20.000 tamponnées par NaCl. La mesure du Ph a été faite aux indicateurs, puis à la quinhydrone, aux valeurs suivantes: 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Le graphique publié par ces auteurs décèle également d'une part, la persistance de l'allure générale, mais aussi d'autre part de notables variations sur les valeurs de K, sur la forme et la place des bandes fines. Leurs mesures n'ont porté que sur le groupe des bandes A des liaisons de 220 à 250 mμ.

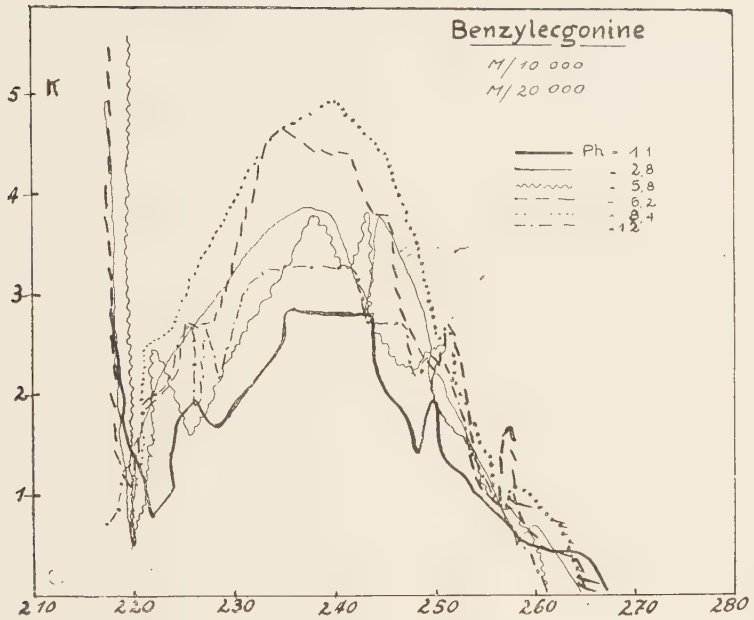
Les auteurs ont choisi les rapports d'absorption $\varphi = K_{233}/K_{260}$ pour les valeurs de K aux λ: 233 au sommet et 260 au bord inférieur de la bande. Les courbes ainsi obtenues des variations de φ en fonction du Ph présentent toutes deux trois points d'inflexion d'où les auteurs concluent à la présence successive de 4 et peut-être 5 constituants apparaissant au cours de la variation du Ph. La courbe monte de Ph 4 à un maximum à Ph 6, redescend à un minimum à Ph 8 et remonte, en s'infléchissant vers Ph 10.

Les conclusions des auteurs sont les suivantes:

Dans le domaine Ph 10 à 7,5 on aurait affaire à la base cocaïne non dissociée. Les autres constituants pourraient être attribués à des modifications du carboxyle ou du noyau benzénique.

3° **Mesures personnelles sur la benzoylecgonine.**

La figure 8 qui représente les Log ϵ en fonction de λ aux divers Ph ne donne qu'une vue d'ensemble du phénomène. On a beaucoup plus de détails en travaillant sur les courbes de K en fonction de λ. On voit alors très nettement les bandes de la structure fine dans les deux groupes. (Figure 9.)


Benzylecgonine
M/10 000
M/20 000
K
Ph = 1,1
= 2,8
= 5,8
= 6,2
= 8,4
= 12
5
4
3
2
1
210
220
230
240
250
260
270
280

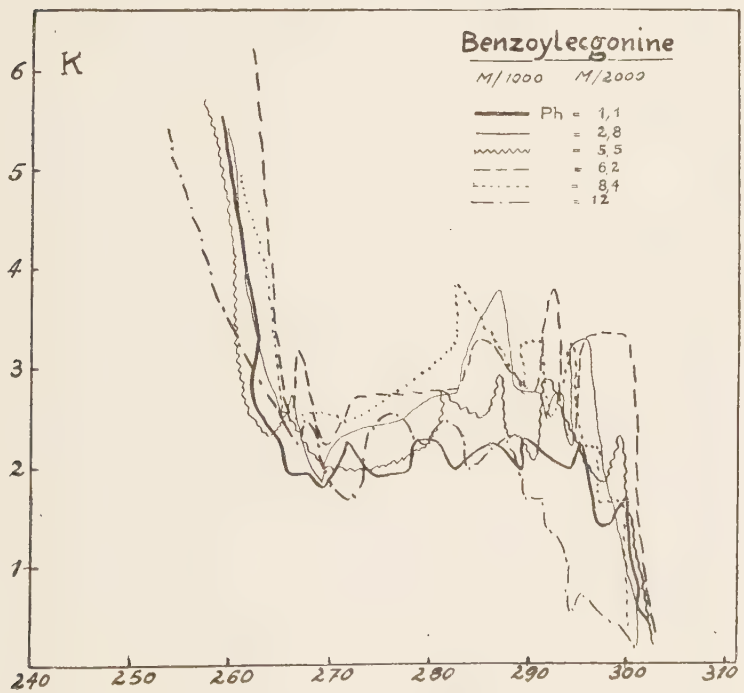

Benzoylecgonine
M/1000
M/2000
K
Ph = 1,1
= 2,8
= 5,5
= 6,2
= 8,4
= 12
6
5
4
3
2
1
240
250
260
270
280
290
300
310

Fig. 9 et 9 a

Notamment dans le groupe A des liaisons: à Ph 1,1

N°	A_0	A_2	A_3	A_4	A_5
λ	226	236	242	250	258

et dans le groupe B du noyau à ce même Ph:

N°	B_0	B_2	B_3	B_4	B_5	B_6
λ	268	280	287	290	296	301

Nous avons porté dans le tableau 3 les valeurs de $K.10^4$ pour les bandes fines A aux divers Ph.

Tableau 3.

Ph	K pour λ: 220	λ: 226	K 226 / K 220	K 236 / K 220	K 242 / K 220	K 250 / K 220	K 258 / K 220
1,1	0,50	1,9	3,8	5,6	5,6	3,8	1,0
2,8	0,50	2,5	5,0	7,8	7,8	4,4	1,4
5,85	0,50	2,5	5,0	7,6	7,8	4,8	1,50
6,2	0,50	2,7	5,4	9,5	9	5,55	3,4
8,4	0,50	2,7	5,4	9,5	10	5,55	2,20
12	0,50	2,7	5,4	6,6	6,60	5,0	1,40
	Bandes:		A_1	A_2	A_3	A_4	A_5

Ph	K 260	K 226	K 226 / K 260	K 236 / K 260	K 242 / K 260	K 250 / K 260	K 258 / K 260
1,1	0,5	1,9	0,5	3,8	5,6	3,8	1,0
2,8	0,7	2,5	0,7	3,7	5,6	3,1	1,0
5,85	0,5	2,5	0,5	5,0	7,8	4,8	1,5
6,2	0,7	2,7	0,7	3,9	6,4	3,9	4,9
8,4	0,9	2,7	0,9	3,0	5,5	3,1	1,9
12	0,3	2,7	0,3	9,0	7,1	8,3	2,3
	Bandes:		A_1	A_2	A_3	A_4	A_5

Ph	K 268	K 283	$\frac{K\ 283}{K\ 268}$	$\frac{K\ 287}{K\ 268}$	$\frac{K\ 292}{K\ 268}$	$\frac{K\ 298}{K\ 268}$	$\frac{K\ 300}{K\ 268}$
1,1	1,9	2,2	1,2	1,2	1,2	1,2	0,79
2,8	2,2	2,9	1,3	1,8	1,8	1,9	0,50
5,85	2,1	2,6	1,2	1,3	1,3	1,95	1,15
6,2	2,7	3,3	1,2	1,19	1,45	1,25	1,25
8,4	2,5	2,9	1,16	1,3	1,4	0,8	0,68
12	2,5	2,4	0,95	0,88	0,6	0,25	0,12
	Bandes :		A_1	A_{2-}	A_3	A_4	A_5

Puis nous avons calculé les rapports de ces valeurs de K pour chaque bande fine à λ 220 limite supérieure du groupe A et à λ 260 limite inférieure du groupe. Nous avons donc les valeurs de φ pour ces bandes fines (faisceau de courbes $A/_{220}$ $A/_{260}$ de la figure 10).

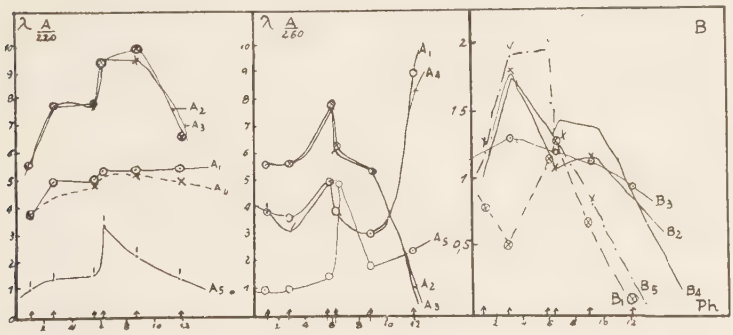


Fig. 10

On trouvera de même dans le tableau 3 les valeurs de K pour les bandes du noyau B que nous avons rapporté à la valeur de K pour λ 268, limite supérieure du groupe B. Le faisceau B des courbes de la figure 10 représente ces rapports en fonction du Ph.

D'après l'allure générale de ces courbes et leurs points d'inflexion, on est conduit à admettre pour le

groupe A, 4 constituants; pour le groupe B: 5 constituants.

En ce qui concerne le groupe A des liaisons, nous sommes bien en accord avec les résultats de Vlès sur la cocaïne.

4° **Nature des constituants.**

Pour tenter une interprétation de ces faits et essayer de préciser sous quelle forme se trouve la molécule dans telle ou telle région de Ph, nous devons utiliser aussi les renseignements de la littérature sur les états de dissociation de cette molécule.

Les mesures de Kohlstoff (26) sur la benzoylecgonine ont donné:

$K_A = 1{,}8.10^{-12}$ et $K_B = 1{,}7.10^{-12}$, ce qui vaut exprimé en Pk:

$$Pk_A = 11{,}22 \qquad Pk_B = 3{,}03$$

Les mesures de Dietzel et Steeger ont donné:

$K_A = 1{,}8.10^{-12}$ $\qquad$ $K_B = 1{,}9.10^{-12}$ à 18°

et exprimé en Pk

$Pk_A = 11.74$ $\qquad$ $Pk_B = 2.42$

Basées sur des considérations de pouvoir rotatoire, les mesures de Lévy (13) ont donné:

$$Pk_A = 9{,}5 \qquad Pk_B = 2{,}1$$

auxquels il faut ajouter la dissociation de l'hydrogène lié au carbone C^7 de l'ecgonine voisin de la liaison directe au carboxyle benzoïque: $Pk_H = 5{,}1$.

Or, les 4 constituants optiques intéressant les bandes du groupe A sont situés dans les intervalles suivants de Ph.

Ph 0 à 4; 4 à 6,5; 6,5 à 10; 10 à 12.

Ces limites n'ont rien de commun avec les Pk susindiqués, sauf dans l'intervalle de 10 à 12 où l'on peut voir au-delà de 9,5 la molécule non dissociée formant le constituant principal de la solution. Pour le moment, pas plus que pour la cocaïne, il ne paraît possible d'attribuer nettement les variations des bandes des liaisons à des états physico-chimiques définis de la molécule.

En ce qui concerne les bandes B du noyau, les conclusions sont différentes. On peut en effet indiquer les intervalles de Ph suivants: 1 à 2,5; 2,5 à 5,5; 5,5 à 7; 7 à 10; 10 à 12.

Or les valeurs de Pk_B: 2,1, Pk_{II}: 5,1; Pk_A 9,5 expriment les demi-saturations de ces dissociations.

Nous distinguons donc de Ph 1 à 2, la prédominance de la molécule totalement dissociée sur toutes ses fonctions; de 2,1 à 5,1 la présence à côté de la base non dissociée d'une proportion croissante de carbone C_7 sous la forme indissociée: CH —; de 5,1 à 9,5 la molécule est surtout sous la forme base et C_7 indissociée avec proportion croissante d'acide non dissocié; après 9,5 la molécule est totalement indissociée. Les constituants successifs seraient donc:

a) molécule totalement ionisée;

b) molécule non ionisée sur la base, mais ionisée sur C_7 et sur COOH;

c) molécule non ionisée sur la base et sur C_7, mais encore ionisée sur COOH;

d) molécule entièrement intacte.

En fait, nous ne pouvons pas distinguer de constituant pour l'intervalle 5,5 à 7. Il manque donc un élément dans la suite logique des constituants faisant l'objet d'équilibres successifs.

Un point obscur et difficile à éclaircir est aussi la raison pourquoi des ionisations portant sur le noyau ecgonine entraînent des modifications dans le noyau benzoïque. Sans doute, ce noyau est-il sensible au Ph et si une atmosphère d'ion H ou OH à l'entour du noyau C^6H^6 peut en altérer la forme, à plus forte raison serait-il sensible à une ionisation bien déterminée créant un champ électrique dans son voisinage le plus immédiat.

Il n'est pas invraisemblable de rechercher dans une telle action à distance finie, l'origine des modifications de l'absorption que nous avons observée dans les bandes B. Quant à l'interprétation des variations des bandes A, il faudrait connaître à fond les possibilités de variations, du spectre de l'acide benzoïque dans l'intervalle 220 à 270. Nous devons reconnaître que les éléments d'information nous manquent pour le moment.

★

Chapitre V.

Famille de l'Aniline

Première partie.

INTRODUCTION.

Nous allons étudier dans ce chapitre les anesthésiques locaux que nous rattachons à l'aniline, la novocaïne et la butelline; sans doute doit-on aussi les considérer comme des dérivés de l'acide benzoïque, mais tandis que les substances que nous venons d'étudier dans les précédents chapitres portent la fonction aminée éloignée du noyau, dans ces deux corps, au contraire, elle y est directement fixée. La présence de cette fonction aminée, on le sait, est nécessaire pour conférer le caractère pharmacodynamique qui nous occupe. Les substances de ce chapitre contiennent donc à la fois fixées sur le noyau benzénique, la fonction aminée et la fonction acide.

Or, nous allons voir que la fonction aminée fait apparaître un spectre d'absorption ultra-violet tout différent des précédents et ce fait seul justifierait notre classification.

Deuxième partie.

ETUDE DES SUBSTANCES DE BASE.

Ce sont l'aniline et les acides aminobenzoïques:

1° L'Aniline.

L'aniline a été étudiée par plusieurs auteurs: Klingstedt (27), Riegel et Buchwald (loc. cit. 1).

Du point de vue physico-chimique, son caractère basique (base moyenne: $PK_A = 4{,}80$) en fait un dérivé remarquable du noyau benzénique. On sait en effet que ce dernier communique en général aux atomes voisins un caractère électro-négatif. La présence de NH^2 dans la molécule renverse totalement cette propriété; on sait en effet qu'il faut une exceptionnelle accumulation de carbones électro-négatifs pour renverser le caractère alcalin de NH et en faire un acide, comme chez les barbituriques. La co-existence du noyau électro-négatif et du carboxyle dans les acides aminobenzoïques maintient la prééminence du caractère acide; cependant la constante de dissociation de la base garde une valeur notable;

para: $PK_A = 4.2$; $PK_B = 2.51$,

méta: $PK_A = 4.8$; $PK_B = 4.04$.

ce qui, dans une certaine mesure, fait de ces corps des ampholytes.

Le spectre de l'absorption ultra-violette de l'aniline (voir page 61) présente trois parties essentielles: la bande dans l'ultra-violet lointain descendant rapidement sur 216 où elle présente un minimum qui la sépare d'une absorption plus faible s'étendant de 216 à 262

avec maximum vers 236 sans structure fine nette, dans notre appellation ce serait la bande A des liaisons (cf. l'acide benzoïque 230 à 250 et les dérivés étudiés plus haut 225 à 260).

Le minimum de l'absorption à 262 sépare une troisième bande qui termine la courbe avec chute rapide à 300 et maximum vers 275. Cette bande possède une structure fine extrêmement nette d'au moins 10 bandes. Nous l'appellerons bande C électropositive du noyau pour la distinguer de la bande électronégative B de l'acide benzoïque et autres substances dérivées de 260 à 300.

Nous voyons donc dans l'absorption de l'aniline subsister les caractères fondamentaux des dérivés carboxylés du benzène avec cette particularité que la fonction aminée (dont l'absorption propre invisible ici se manifeste dans l'ultra-violet lointain) exalte considérablement certaines vibrations dans le noyau tout comme si certains groupements (= CH) devenaient plus facilement excitables (groupe C électropositif). C'est une grande différence d'avec les fonctions aminées éloignées du noyau des corps que nous avons étudiées au chapitre où l'on n'aperçoit vers 220, que l'élévation rapide de l'absorption dans l'ultra-violet lointain.

Nous allons voir maintenant ce que deviennent ces propriétés sous l'action simultanée de deux fonctions de caractère chimique, exactement opposées.

2° **Les acides aminobenzoïques o. m. p.**

Ils ont été étudiés par Riegel et Buchwald (28), Machlewski et Mayer (29).

Cependant pour donner toute leur valeur aux

comparaisons, nous avons mesuré l'absorption ultra-violette de ces corps avec les solutions suivantes:

Acide ortho: M/2.000, M/5.000, M/10.000, M/20.000, M/100.000.

Acide méta: M/500, M/1.000, M/2.000, M/5.000.

Acide para: M/5.000, M/10.000. M/20.000, M/100.000.

Les acides ortho et para, comme il arrive souvent dans leurs propriétés chimiques présentant une certaine analogie, l'acide méta paraît d'emblée tout différent.

Indiquons enfin que les dérivés: novocaïne et butelline appartiennent à la série para, ce qui donne à l'acide aminobenzoïque de forme para un intérêt tout particulier.

Nous avons réuni dans le même graphique les acides ortho et para afin de faciliter les comparaisons (Fig. 11).

Ayant souligné que les acides aminobenzoïques sont en quelque sorte des ampholytes, il convient de remarquer que leur absorption dépendra beaucoup du Ph. Voici résumés dans un tableau les Ph des solutions que nous avons employées.

Tableau 4.

		M/500	M/1000	2000	5000	10.000	20.000	100.000
Acide benzoïque			3,25			3,90		
Aniline								
Acide amino	ortho			4,55	4,2	5	5,25	5,45
	méta	4	4,2	4,35	4,6			
	para				4,82	4,90	4,95	5,1
Novocaine					4,87	4,95	4,2	4,1
Butelline					4,35	4,65	4,35	4,62

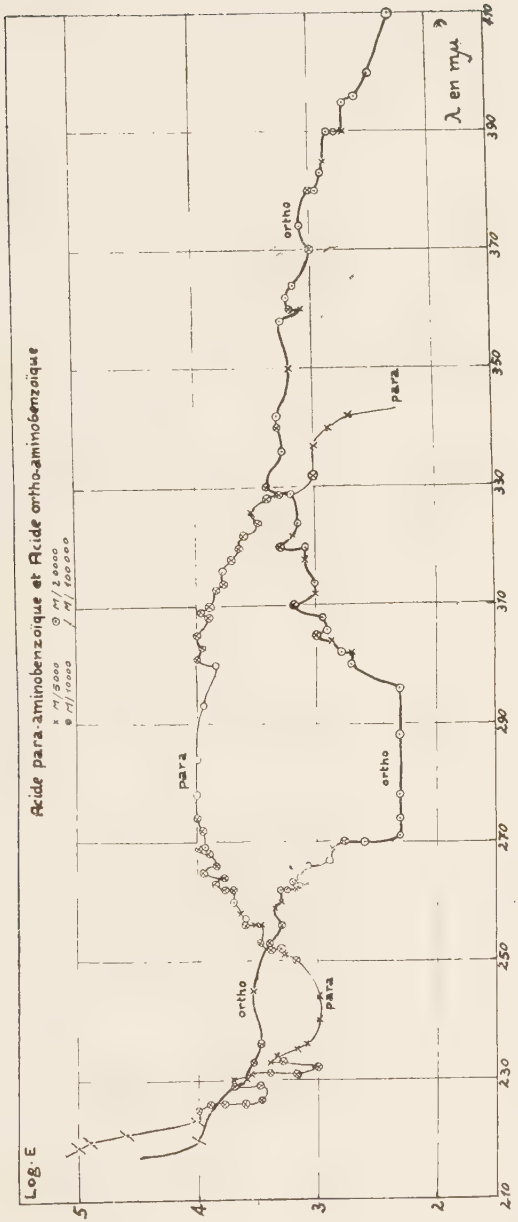

Acide para-aminobenzoïque et Acide ortho-aminobenzoïque
x M/5000 ⊙ M/20000
● M/10000 / M/100000
Log. E
λ en mμ
para
ortho
ortho
para
ortho
para
5
4
3
2
210
230
250
270
290
310
330
350
370
390
410

Fig. 11

L'acide ortho aminobenzoïque présente trois régions d'absorption nettement séparées:

L'ascension brusque de l'absorption vers λ 230 qui correspond aux fonctions aminées et carboxyles. On distingue relativement à cette dernière, les bandes fines 235 et 237 qui appartiennent au groupe A des liaisons (C = C et COOH — voir tableau récapitulatif, page 87).

Puis le groupe 255, 261 et 65; 270 qui appartient au groupe B du noyau.

Enfin une vaste bande d'absorption nettement séparée des précédentes et s'étendant de 298 à 400. Elle correspond au transport vers le visible, conformément aux principes énoncés page .... de la bande à structure fine qui s'étend pour l'aniline de 263 à 300. — On y relève les bandes fines suivantes: 305, 320, 310, 330, 341 (358, 362), 370, 388 et 395, soit 9 bandes (10 pour le groupe C de l'aniline).

La persistance de la structure fine dans la dernière bande permet donc de l'attribuer avec certitude au dernier groupe de l'aniline avec le décalage consécutif à l'augmentation de charge matérielle et électrique de la molécule. Nous l'appellerons: bande C du noyau. Notons encore une région entre 270 et 300 où l'absorption reste remarquablement constante; nous allons la retrouver dans les autres formes de l'aminoacide.

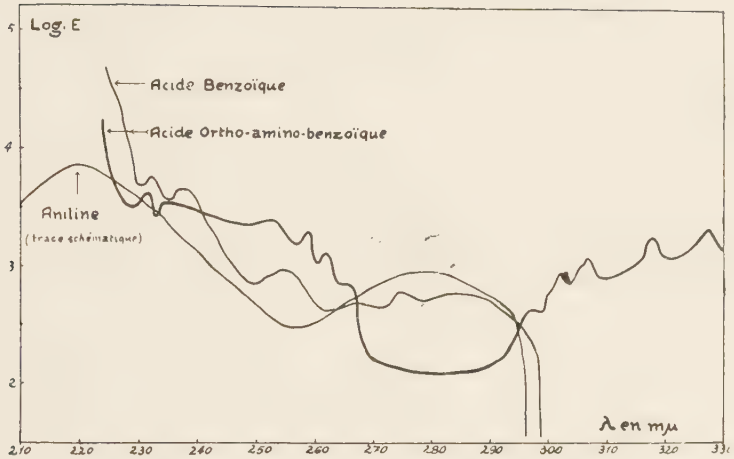


Fig. 12

Les bandes de l'acide para aminobenzoïque n'offrent pas une division aussi frappante; il est cependant aisé de distinguer la fin de la région d'absorption dans l'ultraviolet lointain avec les bandes 224, 230, 234 A des liaisons. Celles à 253, 258, 263, 265, 269, bandes B du noyau; séparée par une région d'absorption constante entre 270 et 290, nous retrouvons la bande C du noyau avec des bandes à (301. 305), (309, 313), 316, 326.

Dans l'acide méta-aminobenzoïque (fig. 13), l'absorption se trouve être notablement uniformisée; les groupes de bandes bien tranchés de l'aniline et de l'acide benzoïque s'atténuent et l'absorption s'étale sans grandes variations de 230 à 390: on peut cependant à la lumière des comparaisons qui viennent d'être faites reconnaître la région B d'absorption du noyau avec des bandes à 252, 258, 260, 270, 280 et la région C du noyau avec 336, 352, 368. La région d'absorption constante se trouve réduite à l'intervalle 280 à 295.

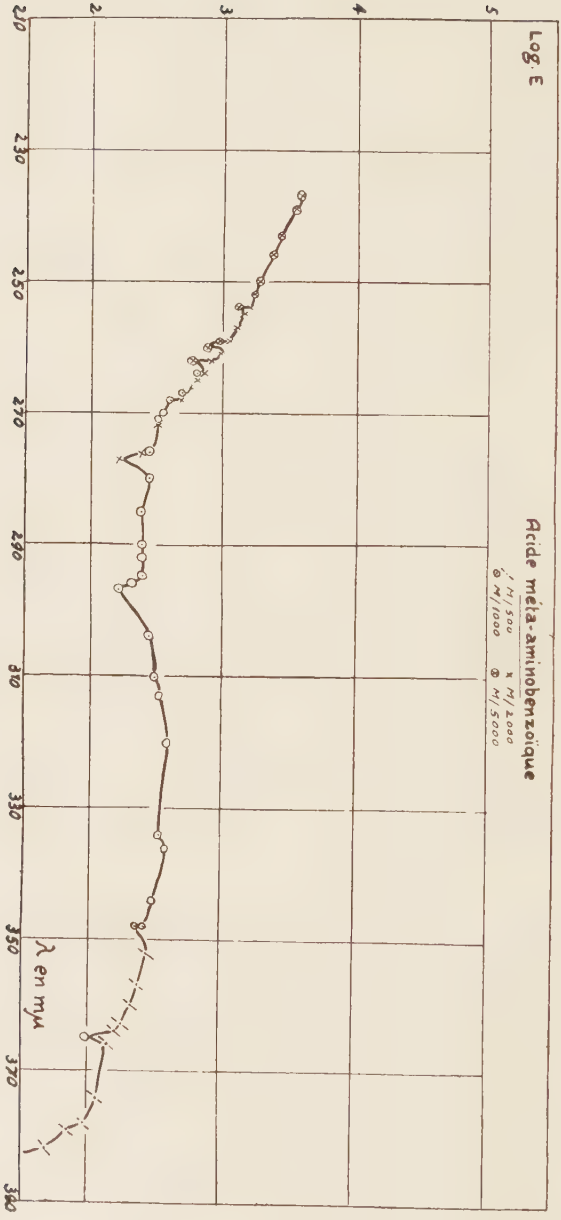

Log E
Acide méta-aminobenzoïque
5
4
3
2
210
230
250
270
290
310
330
350
370
390
λ en mμ

Fig. 13

On sait par ailleurs que les dérivés méta se distinguent par leurs propriétés des autres dérivés ortho et para qui, en général, manifestent plus de parenté.

Il résulte donc de cette étude que la fonction aminée attachée au noyau,

a) introduit dans l'absorption un groupe de bandes à structure fine, dérivées de l'aniline et transportées vers le visible;

b) qu'elle laisse à peu près en place les bandes fines A et B de l'acide benzoïque;

c) que l'influence de la place relative des fonctions retentit vivement sur l'allure générale du spectre: les absorptions fonctionnelles nettement séparées par un fort minimum dans le dérivé ortho sont encore reconnaissables dans le dérivé para où elles semblent appartenir à une bande unique s'étendant de 250 à 340 mμ. Ce n'est que par la persistance de certaines bandes fines et de la région d'absorption continue qu'il est possible d'attribuer le côté des courtes longueurs d'onde aux vibrations B électronégatives du noyau et le côté du visible aux vibrations C électropositives du noyau;

d) les fonctions réagissant au maximum l'une sur l'autre dans la position méta, l'absorption fonctionnelle perd tout caractère et sans la connaissance des autres spectres il serait tout à fait impossible de se faire une opinion sur l'origine de telle ou telle partie du spectre.

Troisième partie.

NOVOCAINE ET BUTELLINE.

La novocaïne est exprimée par la formule:

$$NH^2C^6H^4—COO—CH^2—CH^2N(C^2H^5)^2$$

Nous avons étudié les solutions M/5.000, M/10.000, M/20.000 et M/100.000 à Ph. 4.2.

Représentée dans la figure 14, l'absorption ultraviolette offre une analogie frappante avec l'acide paraaminobenzoïque dont dérive la novocaïne: même chute vers 220; mais les bandes des liaisons propres à C = C et surtout COOH sont très atténuées par suite de la grande surcharge de la chaîne: $(C^2H^5)^2N—(CH^2)^2—$ liée au COOH. On y reconnaît cependant les absorptions détaillées à 229, 237, 245 et 248 du groupe A; celles à 260 (270—272), (278, 285), 295 du groupe B, celles à 340, 349, 355 du groupe C.

L'effet de la surcharge de la molécule est conforme à la règle: transport général vers le visible: le minimum passant de 240 à 250.

Le maximum de l'absorption s'élève: Log ϵ passe de 4 à 4.30 et le λ correspondant passe de 290 à 300.

Notons au passage l'allure tout à fait particulière de la courbe dans l'intervalle 220 à 250, où grâce au minimum situé à 224, se détache un élément de courbe qui par sa forme, sa place et sa division rappelle d'une manière frappante le groupe des bandes du COOH de l'acide benzoïque (fig. 2 page, 34). La persistance d'une telle absorption à peu près intacte malgré toutes les surcharges de la molécule, nous paraît digne de remarque. Les bandes dérivées de l'aniline au contraire sont très loin d'offrir une telle résistance aux modifications apportées à la molécule: Les bandes du

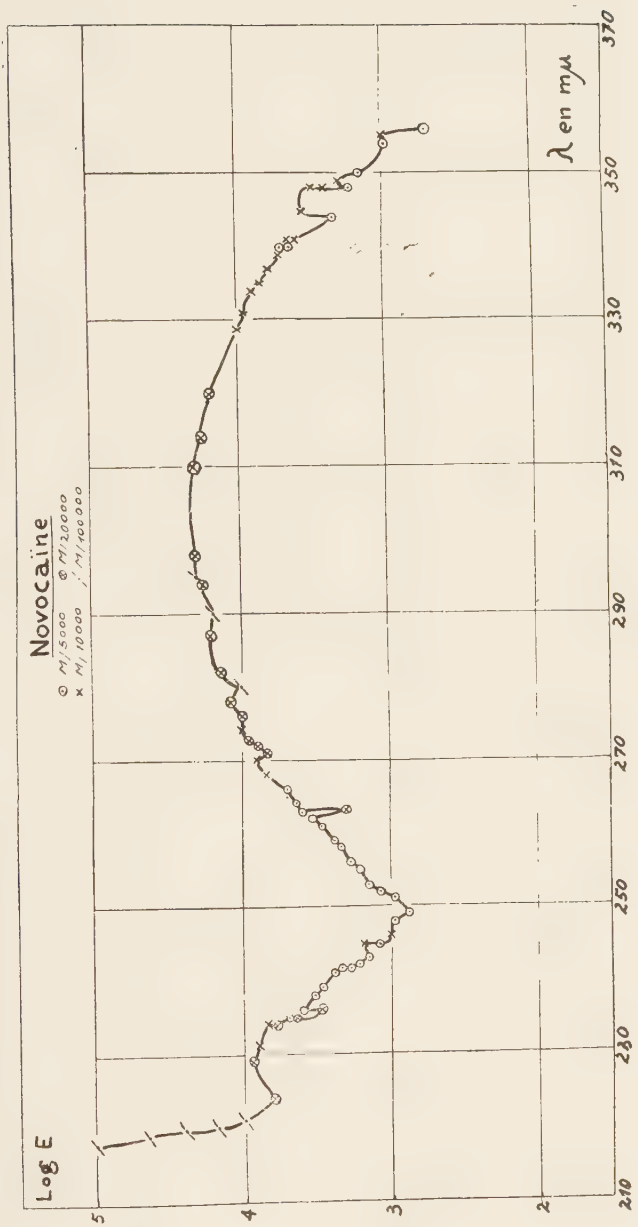

Novocaine
○ M/5000 ⊗ M/20000
× M/10000 ⁺ M/100000
Log E
5
4
3
2
210
230
250
270
290
310
330
350
370
λ en mμ

Fig. 14

groupe C semblent disparaître, le groupe de 5 bandes: 300 à 326 de l'acide aminé passant à l'intervalle 340—360 aux confins de l'absorption.

La butélline voisine de la novocaïne a pour formule:

$$NH^2—C^6H^1—COO—CH^2—CH^2—CH^2—CH^2—N—(C^4H^9)^2$$

$$M = 306$$

Elle se présente sous forme de petits cristaux blancs à peine solubles dans l'eau. Son pouvoir anesthésique serait 5 fois plus élevé que celui de la novocaïne et 2,5 fois plus intense que celui de la cocaïne. Sa toxicité serait comparable à celle de la cocaïne.

Son absorption ultra-violette représentée dans la figure 15 paraît être la reproduction exacte de celle de la novocaïne. Les longueurs d'onde des bandes fines précisées dans le tableau, page 87, le prouvent bien. La surcharge du noyau par le radical butyle dans

$$(C^4H^9)^2=N—(CH^2)^3—$$

ce qui donne une masse de 185 au lieu de 151 dans la novocaïne ne modifie pas du tout l'absorption. En particulier les dernières bandes du groupe C aux confins de l'absorption vers le visible restent exactement à leur place. Cette partie de notre travail, en apparence sans résultat nouveau permet cependant d'affirmer que ce n'est pas l'augmentation du poids de la chaîne latérale ni l'éloignement de l'azote aliphatique (distant de CH^2 en plus) de l'azote arylé, qui peut expliquer la disparition des nombreuses bandes C de l'aniline. Leur déplacement vers le visible en raison de la surcharge quand on passe de l'acide aminé à la novocaïne est entièrement conforme à la règle. La grande modification survient à partir du moment où une fonction nouvelle (COOH) se greffe sur la molécule de l'aniline.

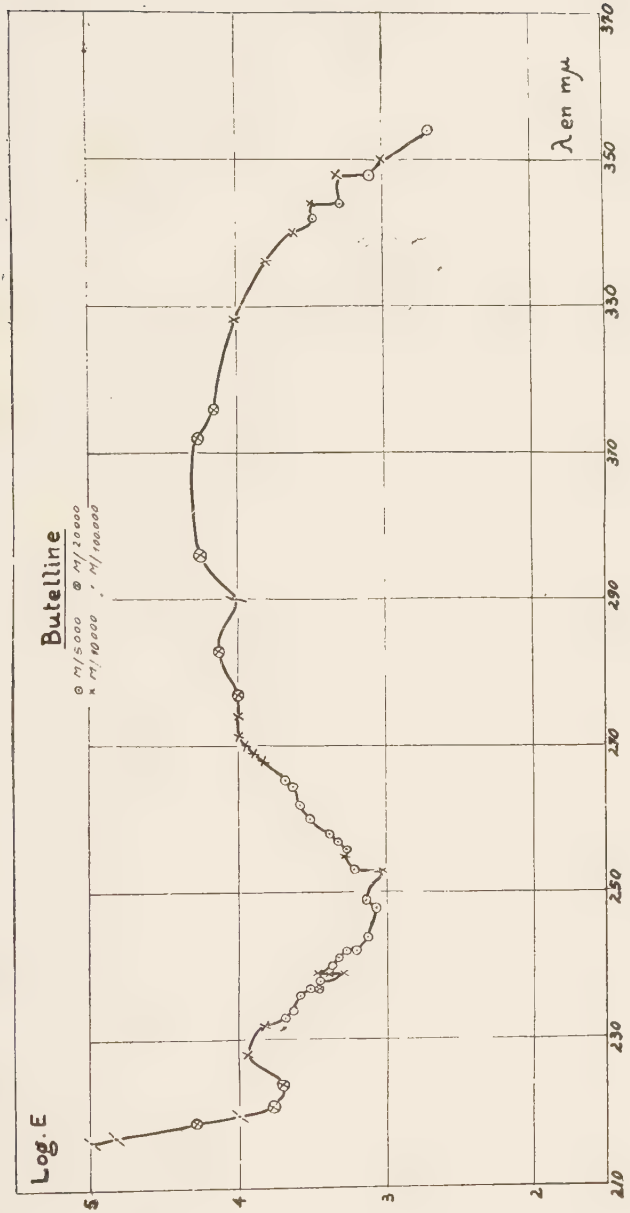

Log. E
Butelline
⊙ M/5000 ⊗ M/20000
× M/10000 , M/100000
λ en mμ
5
4
3
2
210
230
250
270
290
310
330
350
370

Fig. 15

Chapitre VI.

Famille du phénol

Première partie.

INTRODUCTION.

Nous avons entrepris une brève incursion dans le chapitre des anesthésiques locaux dérivés du phénol: nous n'avons, faute de temps, pu étendre nos recherches au-delà de l'orthoforme ancien. —

Dans les précédents chapitres, nous avons vu que la structure fine des bandes conduit à des rapprochements très suggestifs et que par ce moyen, il est possible de retrouver dans une bande d'absorption la part qui revient à telle ou telle fonction de la molécule. Nous avons vu l'effet du carboxyle seul puis de ce dernier accompagné de la fonction aminée.

Pour pousser plus loin nos investigations, nous avons étudié le rôle de la fonction phénol. Combinée avec les précédentes fonctions, nous avons la série des substitutions suivantes: la molécule de base étant le phénol, si l'on introduit le carboxyle on obtient les acides oxybenzoïques o. m. p. (dont l'acide salicylique) finalement l'introduction de la fonction aminée conduit à l'orthoforme ancien.

Deuxième partie.

MOLECULES DE BASE.

1° Le phénol.

Le phénol ou acide phénique a pour formule:

$$C^6H^5OH = 94.$$

C'est un acide faible de Pk 9,96. Il cristallise en aiguilles incolores d'odeur caractéristique et de saveur brûlante. Le phénol pur ne se colore pas sous l'influence de l'air et de la lumière; s'il est souillé même faiblement, il se colore en rouge par fixation d'oxygène.

L'absorption ultra-violette a été étudiée par Klingstedt, Riegel et Buchwald (loc. cit.), plus récemment par Gex (30) en solution aqueuse.

Dans l'hexane avec Klingstedt on observe la chute rapide de la bande d'absorption de l'ultra-violet lointain à 220; un minimum d'absorption à 238 et trois maximums principaux à 270, 280 et 285 (environ). La bande large qui s'étend entre 240 et 285 présente donc une structure fine très nette.

Dans l'eau Gex a observé une bande identique entre 240 et 285, mais où se manifeste un seul maximum très accentué vers 280.

Nous avons effectué de notre côté des mesures avec la solution aqueuse à des concentrations de M/1.000 et M/10.000 et la figure 16 représente Log ϵ en fonction de λ.

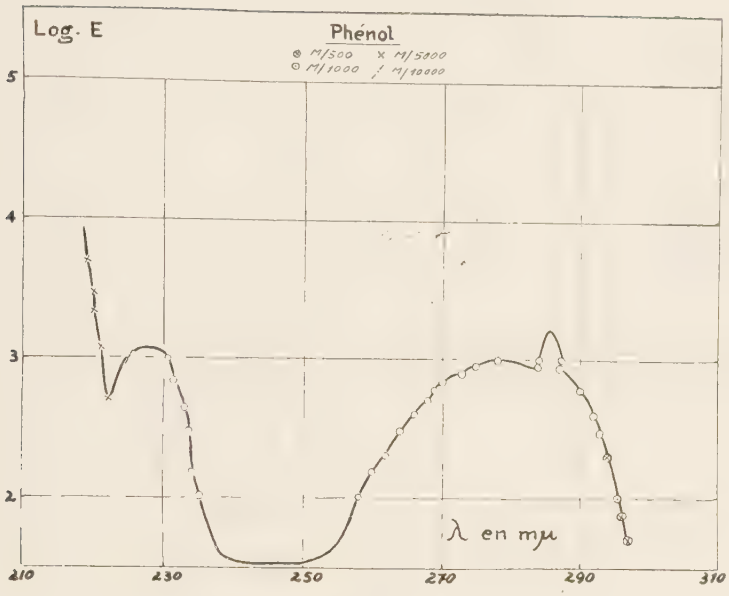


Fig. 16

Selon notre manière de parler, on constate après la brusque descente à λ 220, en provenance de l'ultra-violet lointain et un point de rebroussement à 222, la bande des liaisons entre 225 et 235 bien nettement séparée que nous avons toujours observée dans les substances dérivées de l'acide benzoïque (bande A). Cependant nous n'avons pas pu déceler une structure fine qui existe probablement.

De 260 à 300 nous observons une bande analogue à celle du noyau et nous avons mis en évidence deux bandes de structure fine, l'une à 285 séparée par un léger minimum d'un autre maximum plus accentué à 280; nous observons donc le même maximum que Gex, mais plus nettement accusé et l'ensemble laisse entrevoir le spectre vu par Klingstedt avec la solution dans l'hexane.

Nul doute que le Ph de la solution n'ait une influence importante sur les trois bandes de la structure fine.

La courbe plonge brusquement et l'absorption est terminée vers 297.

Chimiquement il est raisonnable de considérer l'élément électronégatif — OH lié au noyau dans le phénol, comme moins énergique (c'est-à-dire moins dissocié) que l'élément —COOH. Il s'ensuit que l'allure générale de l'absorption dans le benzène y est nettement moins modifiée: la bande des liaisons (A) de 225 à 245 est plus nettement distincte de la bande du noyau (B).

2° **Les Acides oxybenzoïques.**

Nous n'avons malheureusement pas de renseignement personnel nouveau à apporter dans ce chapitre, le temps nous ayant manqué pour faire les mesures projetées.

Nous ne pouvons que reproduire ici les observations de nos devanciers, Riegel et Buchwald (1), Kepianka et Marchelewski (3), Hünecke (31) présentant en bon accord, des courbes d'absorption avec un minimum vers 217, un maximum vers 238 et la fin de l'absorption vers 300.

Les mesures les plus fines ont été faites par Castille et Klingstedt (32), malheureusement le solvant est l'hexane ou un mélange d'hexane et d'éther. Or, les dessins des courbes de l'acide benzoïque et les acides oxybenzoïques ortho et méta décèlent très nettement les bandes A et B dont les maximums sont respectivement à 230 et à 295, alors que dans les dérivés de l'acide benzoïque étudiés par nous-même, ces maximums sont pour A et B à 240 et 285.

Signalons également comme digne de remarque que ces auteurs ont observé la structure fine de la bande finale de l'acide paraoxybenzoïque du côté des grandes longueurs d'onde seulement.

Des acides ainsi étudiés par Castille et Klingstedt le métaoxybenzoïque est pour nous particulièrement intéressant, car les fonctions COOH et OH sont en position méta dans l'orthoforme ancien.

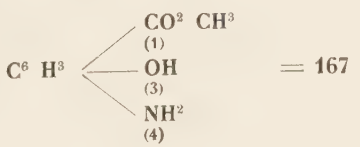
Quelqu'intérêt que présentent ces tracés, nous ne pouvons guère en tirer parti du fait du solvant employé par ces auteurs.

3° L'Orthoforme ancien.

Les orthoformes sont des composés se rattachant à la série des aminoacides, mais présentant en plus dans leurs molécules une fonction phénol.

Ils possèdent des propriétés anesthésiantes marquées. On a travaillé sur l'orthoforme le plus anciennement connu qui est considéré comme dérivant de l'acide métaoxybenzoïque sur lequel est fixée une foncion NH^2 en para.

Dans cette molécule nous trouvons réunies les trois fonctions OH, NH^2 et COOH — cette dernière étant au surplus méthylé. La formule est:



Par rapport à la fonction acide, on voit que la fonction phénol est en méta et la fonction aminée en para.

Il faudrait donc comparer cette molécule à l'acide méta oxybenzoïque et à l'acide paraaminobenzoïque. A défaut de la première molécule, nous avons décrit plus haut l'absorption de la seconde, on se rappelle qu'elle est caractérisée par un étalement extraordinaire de l'absorption qui égalise les absorptions fonctionnelles et laisse cependant subsister d'assez nombreux vestiges de structure fine (cf. le tableau récapitulatif, page 87).

Le graphique N° 17 représente l'absorption de l'orthoforme ancien. On peut y distinguer trois parties: au-dessous de 250 nous avons observé un élément de courbe qu'on doit rattacher au groupe A de COOH et des liaisons. De 250 à 297 s'étend la bande électronégative du noyau (B) sans structure fine bien nette. De 297 à 370 s'étend la bande électropositive du noyau (C) dérivée directement des acides aminobenzoïques. On y relève en particulier les bandes de structure fine à: 344, 350, 354 et 358 mμ. Il est bon d'observer que les bandes de structure fine de l'acide paraaminobenzoïque sont plutôt visibles vers le côté à courtes longueurs d'onde de la bande alors que dans l'orthoforme ancien elles sont (comme dans la novocaïne et la butelline) plutôt visibles dans la région à grandes longueurs d'onde. Comme ceci peut être rattaché à l'amortissement de certaines vibrations et à l'exaltation d'autres, il faudrait reprendre des mesures détaillées dans ces régions d'absorption pour pouvoir attribuer avec certitude un tel effet à l'alourdissement de la molécule.

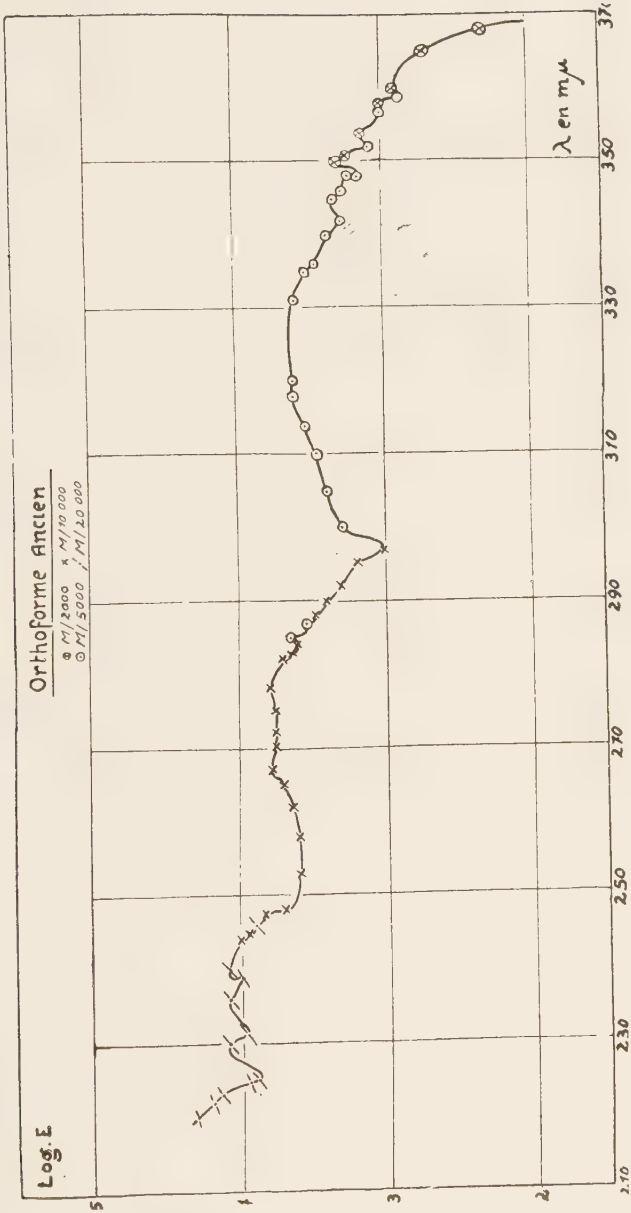

Orthoforme Ancien
Log. E
λ en mμ
5
4
3
2
2.10
2.30
2.50
2.70
2.90
3.10
3.30
3.50

Fig. 17

Quoiqu'il en soit, la structure fine due à l'oxydrile OH semble totalement disparaître; à peine peut-on déceler dans l'absorption une légère dépression vers λ 270, mais il est aussi difficile de l'attribuer aux bandes B de l'acide benzoïque qu'aux bandes B du phénol. On constate ici d'une manière frappante que deux vibrations fonctionnelles de même nature coexistant dans la molécule (COOH et OH) et dans la même région de longueurs d'onde, ont pour effet non pas d'exalter certaines vibrations, mais au contraire de faire disparaître les structures fines et amoindrissent les vibrations caractéristiques pour accroître les voisines.

Cette étude nous montre par contre que les bandes électropositives du noyau dues à la présence de NH^2 gardent la même forme et sensiblement la même place que dans les acides aminobenzoïques.

Autrement dit, toutes les bandes B s'effacent par suite de la superposition de deux ensembles de vibrations électronégatives, les bandes C gardent leur caractère et semblent dans une certaine mesure en être indépendantes. L'absorption se termine vers 370, au lieu de 350 dans l'acide paraaminobenzoïque, donc transportée légèrement vers le visible conformément à la règle.

★

CHAPITRE VII.

Résultats expérimentaux

Première Partie.

GENERALITES.

L'étude physico-chimique d'une solution permet par le tracé des courbes de saturation de découvrir les états d'ionisation de la molécule dissoute et d'en interpréter le mécanisme. La connaissance des PK_A, PK_B, PK_I (acides, basiques et isoélectriques) complète cette étude et ajoute de nouveaux nombres aux constantes physiques des corps.

Mais l'ionisation n'est qu'un aspect de la question et les changements tautomériques des corps ne sont certainement pas restreints aux indicateurs colorés. L'interprétation dans la plupart des cas doit faire appel aux propriétés optiques des molécules dissoutes en particulier: pouvoir rotatoire et absorption ultra-violette. La théorie de DRUDE jette un pont entre ces propriétés optiques. Nous allons voir quel rapport peut s'établir entre les données de la littérature et nos observations spectrales.

Deuxième Partie.

ABSORPTION ULTRA-VIOLETTE ET POUVOIR ROTATOIRE.

Le pouvoir rotatoire des principaux alcaloïdes de la famille de la cocaïne a été étudié par Lapp et Levy (23). Cette étude doit se rattacher à la nôtre: on sait qu'il y a parmi les bandes d'absorption ultra-violette une ou plusieurs bandes responsables du pouvoir rotatoire. L'expression fondamentale:

$$[a] = \frac{A}{\lambda^2 - \lambda_0^2}$$

due à Drude exprime en effet le pouvoir rotatoire spécifique $[a]$ pour la radiation λ en fonction d'une constante λ_0, en général appartenant à l'ultra-violet, dite: constante de dispersion. Les auteurs sus-indiqués ont trouvé pour λ_0 de la benzoylecgonine la valeur 248 mμ; ce serait donc dans un domaine très acceptable de longueurs d'onde que tombe ce pouvoir rotatoire. La question se pose cependant de savoir si l'on peut en faire état dans nos graphiques d'absorption: il se trouve en effet, par ce qui a été dit précédemment, que l'absorption ultra-violette ne dépend que du noyau benzoyle et le pouvoir rotatoire au contraire que du noyau ecgonine qui n'a pas d'absorption ultra-violette importante, tout au moins dans le domaine qui nous occupe de 210 à 450 mμ. La bande de dispersion correspondant au pouvoir rotatoire à 248 mμ coïncide avec la dernière des bandes des liaisons A dans la:

Benzoylecgonine à 250 mμ

et dans la Stovaïne ..... à 249 mμ

L'adjonction de la seconde de ces deux substances pour comparaison ne saurait surprendre, car on sait que la stovaïne du commerce est un racémique et qu'elle a été dédoublée par Fourneau, son dédoublement démontrant d'ailleurs que la forme droite est physiologiquement 3 fois plus active que la forme gauche. Si l'on parle de la bande d'absorption ultra-violette rotatoire de la stovaïne, il est évident qu'elle doit être la même pour les deux formes: droite et gauche racémisées.

Il y a donc du fait de ce rapprochement bien des chances pour que la bande observée à 250 $m\mu$ soit la bande d'absorption rotatoire de la benzoylecgonine. Que devient-elle au cours des variations de l'absorption concomittante du Ph? En examinant les courbes exprimant K en fonction de λ pour divers Ph on observe nettement une bande de la structure fine à des λ très voisins de 250, cette bande varie très peu avec le Ph. Il semble donc que la bande du pouvoir rotatoire soit bien visible dans ce cas, et il serait intéressant d'étudier le pouvoir rotatoire de cette base au voisinage même de la bande A. Il importe aussi de faire remarquer que si l'absorption de l'ecgonine ne décèle rien de remarquable (puisqu'elle n'est pas sensible avant 230 $m\mu$) une bande de rotation vienne se manifester parmi des groupes que nous rattachons à l'acide benzoïque. On peut trouver une explication à cette apparente contradiction en disant que le carbure C_7 asymétrique de l'ecgonine est directement relié au carboxyle et que par conséquent la bande de rotation propre à ce carbure peut venir se joindre aux bandes A ou autrement dit amplifier certaines vibrations parmi celles que nous attribuons aux liaisons.

Si les courbes du pouvoir rotatoire permettent de retrouver les valeurs des Pk acide et basique, elles donnent aussi la constante d'ionisation du carbone C_7 auquel

est attaché le pont entre les deux noyaux: c'est donc une donnée nouvelle.

Troisième Partie.

CONSTITUANTS OPTIQUES.

L'absorption ultra-violette nous a permis d'entrer encore plus à fond dans ce problème: dans l'étude de la cocaïne Vlès a montré la présence de 4 constituants décelés par les bandes du type A. Nous avons étudié les bandes A et B de la benzoylecgonine; nous sommes d'accord avec Vlès quant aux bandes fines du type A et nous avons décelé par les bandes fines du type B, 5 constituants qui se présentent les uns après les autres dans la solution au cours d'une variation continue du Ph. Nous les avons identifiés pour 4 d'entre eux aux états d'ionisation du noyau de l'ecgonine. L'un d'eux cependant nous échappe; celui qui correspond à l'intervalle 5,5 à 7 du Ph.

La question du nombre des constituants est d'importance: le phénol par exemple étudié par Gex décèle 4 formes dont 2 ne relèvent pas de l'ionisation mais de la tautomérie. Il en est de même pour l'acide benzoïque étudié par Vlès (22): plusieurs formes tautomériques peuvent être soupçonnées.

Si l'on songe que les modifications tautomériques donnent le mécanisme des indicateurs colorés, il y a tout lieu de penser que l'analyse ultra-violette en fonction du Ph d'après les théories et la technique de Vlès pourra donner des renseignements sur les substances dissoutes en dehors de la région visible du spectre.

Quatrième Partie.

LA STRUCTURE FINE.

1° Introduction.

De nombreux auteurs ont montré que des sommets ou des dépressions apparaissent tout le long ou en certaines parties des spectres d'absorption. Ceci peut s'expliquer en admettant que l'absorption de certaines radiations ultra-violettes est particulièrement intense et se manifeste par une valeur plus élevée de K ou de Log ϵ pour une certaine radiation correspondant au maximum de la bande avec des absorptions rapidement décroissantes de part et d'autre de ce λ particulier comme pour les bandes d'absorption fines. Cela reviendrait à dire que certaines résonances peuvent se manifester en certains points des molécules et dans son ensemble le spectre d'absorption nous apparaîtrait comme formé de la superposition d'une large bande continue d'absorption à laquelle viennent se superposer des absorptions plus grandes et localisées sur un petit nombre de longueurs d'onde. On peut aussi interpréter autrement le spectre en disant que sa forme générale est due à la superposition de plusieurs bandes simples où l'énergie mise en jeu est répartie en forme de courbe en cloche, mais ces bandes simples étant rapprochées empiètent les unes sur les autres et seuls quelques sommets peuvent apparaître, la plupart des autres étant comme noyés dans la masse.

Pour faire un choix entre ces deux hypothèses, on peut rechercher les absorptions qui donneraient une courbe en cloche régulière passant par les «minimums minimorums» du tracé; dans ces conditions à une absorption régulièrement répartie dans l'échelle des λ viendrait

se superposer celles propres à quelques λ singuliers. Ce serait pratiquement le cas pour la dernière bande de l'aniline dans l'hexane, observée par KLINGSTEDT.

D'autres tracés au contraire paraissent résolubles par la seconde méthode, ce serait le cas du phénol dans l'hexane, de l'acide benzoïque dans l'hexane (observés par KLINGSTEDT).

Quoiqu'il en soit de l'interprétation qu'on en donne pour le moment la mise en place de ces λ singuliers est très importante car dans une certaine mesure, elle permettrait de préciser des grandeurs qui pourraient être caractéristiques d'une fonction, d'un noyau ou d'une substance.

La valeur de l'absorption exprimée en K ou en Log ϵ pour ces longueurs d'onde ferait ensuite l'objet d'une classification particulière comme le sont pour les raies d'émission, leur intensité et le fait d'être nettes, diffuses, asymétriques etc...

2° Bandes principales.

En comparant les spectres d'absorption des corps de la famille de l'acide benzoïque, nous voyons tout d'abord pour ce corps lui-même, se simplifier le spectre du Benzène: dans l'ultra-violet moyen de 200 à 350 nous observons une bande comprise entre 230 et 250 qui semble résoluble en trois bandes simples de sommets à 234, 239 et 243 mμ. Nous l'attribuons à la liaison $-COOH$ et à toutes les vibrations intérieures du noyau qui en découlent (groupe A).

Une autre partie de l'absorption de 250 à 300 semble correspondre à la bande à structure fine du benzène (8 bandes fines de 240 à 270 mμ); comme cette bande se retrouve dans le même intervalle avec simplification

de structure dans le phénol nous l'attribuons aux vibrations du noyau modifiées par la présence d'un groupement électronégatif COOH ou OH. Il est logique d'admettre que la polarité énergique de ces groupements qui entraîne de franches ionisations, doive modifier profondément les vibrations électriques du noyau.

Une autre raison en faveur de ce point de vue est la transformation du spectre du benzène en celui de l'aniline: la bande à structure fine du benzène se trouve modifiée dans le sens de l'exaltation des vibrations (10 bandes fines de 260 à 300) la présence de cette fonction électropositive modifie donc aussi les vibrations du noyau mais d'une autre manière.

C'est pourquoi nous distinguons la bande principale et ses vibrations de structure fine pour COOH et OH de la bande propre à NH^2 en qualifiant l'une et l'autre de: bande électronégative (B) et bande électropositive (C) du noyau.

Si l'on examine en effet le spectre des acides aminobenzoïques (chef de file de la novocaïne, la butelline, etc.). On constate:

a) que le groupe des liaisons A varie très peu dans sa place et dans sa forme;

b) que les groupes B et C des vibrations électronégatives et électropositives du noyau sont nettement reconnaissables avec cette particularité que le groupe électropositif se trouve déplacé vers l'infrarouge.

Il ressort donc de cette étude que les vibrations qu'on peut qualifier de fonctionnelles (,COOH,OH,NH^2) paraissent indépendantes les unes des autres: elles coexistent sans se superposer entièrement; quant aux vibrations du noyau qui en résultent on observe le plus souvent une variation dans le nombre des bandes fines et dans l'intensité de leur absorption.

3° Bandes secondaires.

C'est que l'étude de la structure fine nous a beaucoup aidé à reconnaître la persistance des vibrations fonctionnelles malgré le nombre et la forme des substituants et que par là il nous est possible d'identifier avec certitude ce qui revient aux vibrations électropositives ou électronégatives.

Examinons en effet tous les spectres des corps dérivés de l'acide benzoïque dans l'ordre de leur complexité croissante:

M stovaïne = acide benzoïque + 114 gr.

M alypine = » » + 143 gr.

M benzoylecgonine = » + 168 gr.

M cocaïne = » + 182 gr.

Nous observons 1°) la même disposition générale des courbes de l'absorption; 2°) la persistance de 2 groupes de bandes séparés: A des liaisons et B du noyau; 3°) l'indépendance à peu près complète des bandes principales et secondaires vis à vis des radicaux et des noyaux liés à l'acide benzoïque: la masse peut doubler, le radical lié peut posséder deux branches (stovaïne) trois branches (alypine), un noyau compact (ecgonine) ou un noyau ramifié (cocaïne), tout se passe à peu près comme si rien n'était changé dans l'absorption de l'acide benzoïque sauf sur ce point qu'au lieu de s'élever rapidement vers l'ultra-violet lointain (après 230), l'absorption subit une profonde dépression (point de rebroussement vers 225) que nous pouvons attribuer à l'état de tension particulier du carboxyle saturé qui doit être à priori très différent de celui du carboxyle libre et inionisable. Des recherches précisant nos idées sur ce point seront poursuivies.

Les variations les plus nettes apparaissent dans la place et l'aspect de la structure fine de l'absorption que nous qualifions de «fonctionnelle». Quelques bandes apparaissent plus nettement, d'autres semblent au contraire s'effacer. Il est difficile de dire si ceci est dû à l'insuffisance de nos pointés ou réellement à l'ionisation et aux champs électriques voisins de la molécule dans la solution, mais nous inclinons à croire, vu les importantes modifications des bandes fines observées par Vlès et nous-même en fonction du Ph, que ces altérations de structure fine décèlent la sensibilité des vibrations des liaisons ou du noyau aux influences extérieures immédiates.

Nous devons noter également que l'azote aminé des chaînes latérales est sans effet sur l'absorption. Frappé de ce fait, nous avons effectué des recherches sur les anesthésiques locaux de la famille de l'aniline.

On a vu dans l'exposé détaillé de notre travail que l'absorption de l'acide ortho-aminobenzoïque révèle aussitôt: 1°) la disparition du point de rebroussement à 225 et la réapparition vers 230 des bandes A des liaisons de l'acide benzoïque presque sans déplacement ou altération. Les bandes B électronégatives du noyau se localisent vers 260—270 et nous pensons que si l'absorption ne plonge pas vers 300 mais remonte au contraire dans une large bande s'étendant presque vers 380 $m\mu$, c'est qu'il s'agit ici des bandes électropositives du noyau repoussées du côté du visible par la présence d'un susbstituant supplémentaire. Une région moyenne (entre 270 et 290) d'absorption régulière sans structure fine que nous retrouvons dans tous les aminobenzoïques et leurs dérivés paraît être une caractéristique de ces spectres comme l'était le point de rebroussement de la précédente famille.

Ici encore même malgré la différence nette des trois acides o, m, p, et de leurs dérivés, on peut trouver une grande constance dans la place et l'intensité des bandes secondaires de structure fine. Enfin qu'advient-il quand un substituant nouveau surgit encore sur le noyau du benzène. Nous avons effleuré le sujet avec l'orthoforme ancien (paraaminométaoxybenzoate de méthyle), que nous considérons comme dérivé du phénol sur lequel vient se greffer une fonction acide dans les acides oxybenzoïques et enfin acide et amine dans l'orthoforme. Il résulte de nos observations que l'absorption peut se diviser encore en deux parties:

1° la bande principale A avec trois sommets à 229, 236 et 240 mμ, bande de la liaison acide COOH et des liaisons;

2° la bande principale B séparée encore par une faible dépression de l'absorption C vers 297; on peut y reconnaître quelques bandes de structure fine, mais il semble que rien ne vienne distinguer les effets des groupes électronégatifs COOH et OH. Nous pensons que ces effets se superposent dans la même région du spectre non pas comme on pourrait le croire en faveur de quelques λ particuliers, mais au contraire, «en égalisant» l'absorption. La bande principale C des vibrations électropositives est déplacée jusque vers 370, on y trouve encore des traces de la structure fine.

Tableau des bandes de structure fine:

acides aminobenzoïques			Novocaïne	Butelline	Orthoforme
o.	m.	p.			ancien
—	—	244			
—	—	—			
—	—	230	229	228	229
235	—	234	—	235	236
237	—	—	237	—	—
—	—	—	—	240	240
—	—	—	245	—	—
—	—	—	248	—	—
255	—	253	—	252	—
—	259	258	260	—	—
261	261	263	—	262	—
265	264	265	—	—	—
270	—	269	270	—	—
—	274	—	272	271	—
—	—	—	278	—	284
—		—	285	—	—
—	—	—	295	—	—
—	—	301	—	—	—
305	—	305	—	—	—
310	—	309	—	—	—
320	—	326	—	—	—
330	336	—	—	—	—
341	—	—	340	342	344
358	352	—	349-355	348	350-354
362	—	—	—	—	358
370	368	—	—	—	—
388	—	—	—	—	
395	—	—	—	—	—

Le tableau résume nos observations en ce qui concerne les bandes de structure fine des dérivés di et trisubstitués du benzène.

Nous espérons par ces mesures comparatives faites dans les mêmes conditions de solvant, de concentration et d'observation avoir pu apporter une utile contribution à la connaissance des spectres d'absorption des dérivés du benzène.

*

Index Bibliographique

1. RIEGEL et BUCHWALD. — J. Amer. Chem. Soc. *51*, 1929, p. 484.
2. DIETZEL et STEEGER. — Archiv. d. Pharm. *271*, 1933, p. 255.
3. KEPPIANKALT et MARCHLEWSKI. — Bull. Int. Acad. Sc. Cracovie, 1926 A, N° 12-76.
4. DIETZEL et STEEGER. — loc. cit.
5. FISCHER. — T.A.C. Vol. VII—I, 1925-26, page 815.
6. GOMPEL et VICTOR Henri. — C. R. *161*, 1913, p. 1541.
7. CASTILLE. — Bull. Ac. Roy. Belg. V 3, 1923, p. 193, 201.
8. FISCHER. — (Loc. cit.).
9. CASTILLE et RUPPOL. — Bull. Ac. Roy. Belg. VI, 3, 1926, p. 263-275.
10. BRUSTIER. — Thèse médecine, Toulouse 1926.
11. VLES et RUPPOL. - Arch. Phy. Biol. VII 2. 1929, p. 102.
12. LAINE. — Thèse Pharmacie, Nancy 1937.
13. A. LEVY. — Thèse Pharmac. Strasbourg 1936.
14. LEBEAU et COURTOIS. — Traité de Pharmacie Chimique, Masson. Tome II, p. 810.
15. Mme RAMART-LUCAS. — Ce travail, page 9.
16. DAVID et REGNIER. — Bull. Sc. Pharmac. 41. 1934, p. 468, 547, 595.
17. VLES et RUPPOL. - (loc. cit. 11).
18. JOBIN et YVON. — Bull. Soc. Fr. Physique N° 323, p. 828.
19. MICHAELIS. — Die Wasserstoffionen Konzentration. — Springer 1922.
20. REIGEL et BUCHWALD. — (loc. cit. 1).
21. BRUSTIER. — (loc. cit. 10).
22. VLES et Mlle GEX. — Arch. Phys. Biol. V. 1, 1926 et VI. 2, 1927.
23. LAPP et LEVY. — Bull. Sc. Pharm. 44. 1937, p. 305.
24. DARMOIS. — Ann. chim. Phys. 22, 1911, p. 247.
25. VLES. — Arch. de Phys. Bio. 14. 1937, p. 7.
26. KOHLSTOFF. — Bioch. em. Beitich. 762, 1925, p. 289.
27. KLINGSTEDT. — Int. crit. tables.
28. REIGEL et BUCHWALD. — T.A.C. 9, 1931, p. 725.
29. MARCHLEWSWI et MAYER. — Bull. Int. Acad. Polonaise 1929 A 169.
30. GEX. — Soc. Chim. Fr. 35, T. 4, p. 1983, 1937.
31. HUNECKE. — T.A.C. 8, 2e partie, 1932, p. 1220.
32. CASTILLE et KLINGSTEDT. — C. R. 176, 1923, p. 479 et T.A.C. 6, 1927, p. 427.

Vu, Strasbourg, le 19 Décembre 1938

Le Président du Jury,

Ch. Lapp

Vu et approuvé,

Strasbourg, le 20 Décembre 1938

Le Doyen
de la Faculté de Pharmacie:

A. Sartory

Vu et permis d'imprimer,

Strasbourg, le 21 Décembre 1938.

Le Recteur de l'Académie de Strasbourg
Président du Conseil de l'Université

A. Terracher

TABLE DES MATIERES

Introduction 9

Chapitre Premier. — Classification des matières 13

Chapitre II. — Méthodes expérimentales 17
Technique spectrophotométrique 17

Première Partie:
1° L'appareil 17
2° Source de lumière 20
3° Cuves 21
4° Solutions 21
5° Obturateur 22
6° Développement 24
7° Préparation des solutions 24

Deuxième Partie:
1° Calcul des coefficients 24
2° Obtention des clichés 25

Troisième Partie:
Mesures de Ph des solutions 27

Chapitre III. —
Première Partie:
1° L'acide benzoïque 31
2° La cocaïne 35
3° L'ecgonine 38
4° La benzoylecgonine 40

Deuxième Partie:
1° La stovaïne 41
2° L'alypine 43

Chapitre IV. — Etude des constituants de la benzoylecgonine
1° Méthode expérimentale 45
2° Résumé des mesures de Vlès et Ruppol sur la cocaïne 48
3° Mesures personnelles sur la benzoylecgonine 48
4° Nature des constituants 52

Chapitre V. — Famille de l'aniline 55

Première Partie:
Introduction 55

Deuxième Partie:
Etude des substances de base:
1° L'aniline 56
2° Les acides aminobenzoïques o.m.p. .. 57

Troisième Partie:
Novocaïne et butelline 64

Chapitre VI. — Famille du phénol 69

Première Partie:
Introduction 69

Deuxième Partie:
Molécules de base 70
1° Le phénol 70
2° Les acides oxybenzoïques 72
3° L'orthoforme ancien 73

Chapitre VII. — Résultats expérimentaux 77

Première Partie:
Généralités 77

Deuxième Partie:
Absorption ultra-violette et pouvoir rotatoire 78

Troisième Partie:
Constituants optiques 80

Quatrième Partie:
La structure fine 81
1° Introduction 81
2° Bandes principales 82
3° Bandes secondaires 84

Index bibliographique 89

★